

Micologia

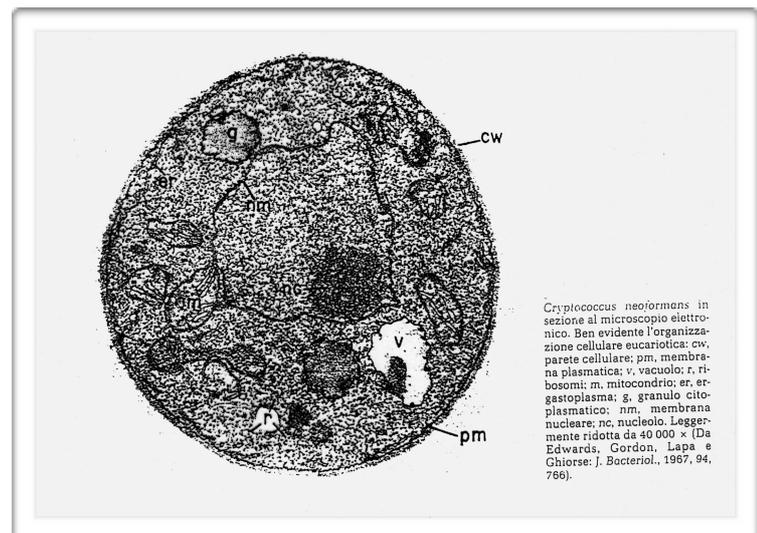
Micologia generale

I funghi sono un gruppo di microrganismi ubiquitari, diversi tra loro, la cui funzione principale è quella di degradare il materiale organico. Le condizioni predisponenti all'infezione fungina sono un deficit immunologico (sia patologico che fisiologico), neoplasie, farmaci citotossici, farmaci con azione immunodepressiva, corticosteroidi, denutrizione, sindrome da malassorbimento, immunodeficienza acquisita, malattie dell'apparato respiratorio e terapia antibiotica.

I miceti sono eucarioti, ubiquitari, forniti di parete, aerobi o anaerobi facoltativi, immobili, chemiosintetici, eterotrofi, privi di clorofilla, unicellulari (lieviti), pluricellulari (muffe), riproduzione sessuata, asessuata e parasessuata.

Alcune specie sono in grado di provocare nell'uomo, negli animali e nelle piante, malattie che vengono denominate **micosi**.

Il nucleo contiene cromosomi multipli ed è delimitato da una membrana. All'interno del nucleo è contenuto il nucleolo, ricco di RNA. Sono presenti tutte le strutture citoplasmatiche proprie delle cellule animali. Caratteristica è la presenza di una membrana nucleare che, durante il ciclo mitotico, permane dall'inizio alla fine della metafase, a differenza delle cellule animali e vegetali, dove si dissolve e si riforma dopo la segregazione dei cromosomi al loro centromero. Il citoplasma è racchiuso da una membrana chiamata **plasmalemma**, costituita da glicoproteine, fosfolipidi ed ergosterolo. La cellula fungina può essere rivestita da una capsula, variamente ispessita, formata da strutture di natura muco-polisaccaridica.



Lo strato **esterno** (omogeneo) della parete è formato da lipidi, proteine (cisteina-SH), mannano (polimero del D-mannosio con legami α 1,6 - α 1,2 - α 1,3) e chitosano (polimero della D-glucosamina con legami β 1,4). Lo strato **interno** (fibrillare) è formato da glucano (polimero del D-glucosio con legami β 1,3), chitina (polimero della N-acetilglucosamina con legami β 1,4) e cellulosa (polimero del D-glucosio con legami β 1,4).

Un **protoplasto** è un miceto privo di parete, ottenuto per idrolisi enzimatica dei polimeri parietali, che può riprodursi solamente dopo ricostituzione della parete.

I funghi sono *dimorfi*: possono avere forma a **lievito** (la forma parassitaria tissutale in vivo; o la forma a 37°C in terreno arricchito in vitro) o forma a **muffa** (forma saprofitica in vivo; a 25°C in terreno normale in vitro). La transizione dimorfa è regolata principalmente dalla temperatura e dalle caratteristiche nutrizionali. E' in genere reversibile, anche se, essendo correlata alle fasi del ciclo cellulare, non sempre può prontamente rispondere al cambiamento delle condizioni ambientali. Si indica con la simbologia Y<--->M. Il dimorfismo è il passaggio dalla forma a lievito (Y), tipica del parassitismo nell'uomo e nell'animale, alla forma a muffa o miceliale (M) che viene assunta nell'ambiente esterno in risposta a modificazioni quali temperatura, modificazioni nutritive, di pressione e dei potenziali di ossido-riduzione. La forma miceliale comporta la disseminazione degli elementi riproduttori ed è una risposta a condizioni sfavorevoli. La forma lievitifforme viene invece favorita da terreno ricco. Il fenomeno della transizione dimorfa sembra essere correlato con una attivazione o una regressione selettiva di geni che codificano in particolare per la sintesi della tubulina, coinvolta nella morfogenesi dei microtubuli. Nella transizione da muffa a lievito sono stati identificati tre stadi:

- 1) Declino rapido dell'ATP intracellulare, immediatamente dopo l'incremento della temperatura, accompagnato a progressivo decremento della respirazione fino a 24-40 ore
- 2) Periodo di latenza (4-5gg) con ulteriore abbassamento dei livelli respiratori
- 3) Riattivazione della normale respirazione e transizione alla forma di lievito

Le dimensioni della cellula fungina sono maggiori di quella batterica, ma minori, di norma, a quelle animali. I lieviti hanno un diametro di 4-6 μ m, mentre le muffe hanno un diametro superiore a 1 μ . La velocità di crescita è diversa; nei lieviti il tempo di duplicazione va da 1h a 24-48hrs, mentre nelle muffe 1,67-100 μ /min. La morfologia

delle colonie anche è diversa; i lieviti hanno morfologie cremose, mentre le muffe cotonose/polverose.

I miceti sono aerobi facoltativi o obbligati, anaerobi facoltativi e mai anaerobi obbligati. Sono organismi eterotrofi chemiosintetici, cioè richiedono sostanza organica come fonte di energia. I miceti metabolizzano i composti carboniosi con variabili gradi di efficienza, indice di differenti proprietà enzimatiche, mediate geneticamente, che vengono utilizzate come criterio di identificazione.

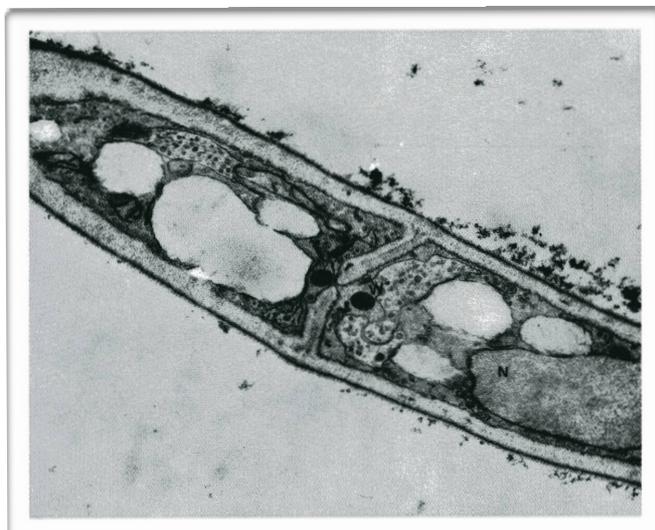
Le ife fungine sono generalmente ialine. Il colore della muffa viene dato dai pigmenti presenti negli elementi riproduttivi. Anche i lieviti possono essere pigmentati. I pigmenti appartengono a gruppi chimici diversi (carotenoidi, antrachinoni, melanine etc.), ed alcuni sono fluorescenti. Non si conosce il significato biochimico dei pigmenti. I funghi dotati di melanina vengono detti **dematiacei**. La melanina è un pigmento nero che può essere presente nella parete cellulare delle ife, negli elementi riproduttivi (spore o conidi) o negli elementi di sopravvivenza in ambienti sfavorevoli. Il significato biologico della melanina (polimero fenolico strutturalmente correlato alla lignina) potrebbe essere duplice:

- 1) Aumentare l'impermeabilità, riducendo la perdita di acqua e di metaboliti essenziali, anche in condizioni di disidratazione ambientale estrema
- 2) Proteggere le cellule fungine dalla irradiazione U.V.

Ecologia:

- Geofili - saprofiti a spese di sostanze inanimate
- Zoofili - parassiti o commensali animali
- Antropofili - parassiti o commensali esclusivi dell'uomo

Accrescimento ifale: l'apice fertile ha forma convessa e misura circa 20 μ di lunghezza. L'accrescimento è polarizzato verso l'apice fertile. L'allungamento è dovuto a intensa sintesi di protoplasma, che comporta un aumentato turgore endocellulare, provocato da accumulo di metaboliti osmoticamente attivi, con conseguente aumento della pressione



idrostatica. Il completamento della parete cellulare è assicurato da accumulo di sostanze preformate e di enzimi con attività di sintetasi, contenuti in un sistema di vescicole. Le ramificazioni dell'ifa si formano in corrispondenza dei punti della parete indeboliti da enzimi litici. Lo "svuotamento" dell'estremità distale dell'ifa è dovuto a fenomeni di necrosi; si forma un setto completo di separazione. La velocità di accrescimento dell'ifa varia in funzione di fattori sia intrinseci che ambientali e va da $1,67\mu/\text{min}$. a $100\mu/\text{min}$. Nell'immagine si può osservare il genere *Fusarium*, in cui è visibile il setto con corpi di Woronin (W) in vicinanza del poro.

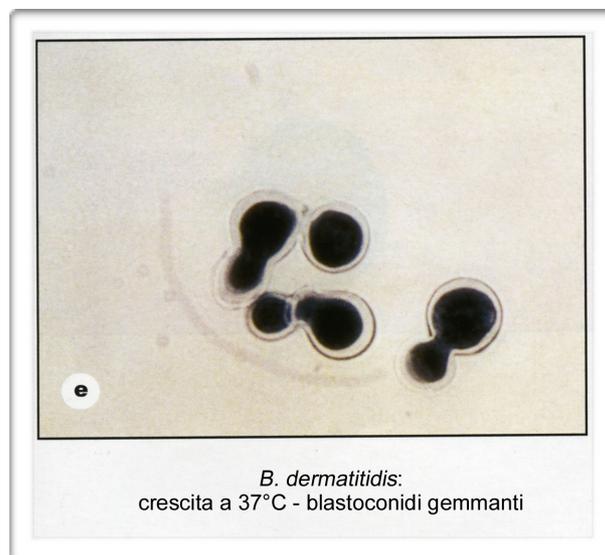
Riproduzione nei miceti: I miceti si possono riprodurre secondo due distinte modalità: telomerica/essuata/perfetta, o anamorfica/assessuata/imperfetta. Nel ciclo vitale di un micete possono essere presenti riproduzione sessuata e assessuata, che possono alternarsi con ritmi e frequenze diverse nelle varie specie ed in funzione delle diverse condizioni ambientali. Le spore sono le strutture deputate alla riproduzione sessuata, mentre le strutture deputate alla riproduzione assessuata sono i conidi. La spora è necessariamente aploide, mentre il conidio sarà identico alla fase di derivazione e cioè, aploide se proviene da una cellula aploide e diploide se proviene da una diploide. Sia le spore che i conidi sono dotati di una doppia parete: **endosporio ed episporio**.

La riproduzione sessuata può avvenire per fusione di due cellule dette gameti o per la fusione di due ife dette gametangi. Se i due gametangi o gameti sono strutture indifferenziate del tallo parleremo rispettivamente di isogametangi e isogameti. Se i due gameti sono strutture specializzate, distinguibili morfologicamente o per dimensione dal resto del tallo, parleremo rispettivamente di eterogametangi e eterogameti. In ogni caso le strutture preposte alla riproduzione sessuale hanno sempre nuclei aploidi.

Nella maggior parte dei miceti di interesse medico la principale forma di riproduzione è quella **assessuata**. Tale riproduzione può avvenire attraverso due modalità: blastica mediante blastoconidi, e tallica mediante talloconidi. I conidi possono essere prodotti da ife specializzate (conidiofori) o da comuni ife del tallo (ife vegetative). La modalità di riproduzione blastica prevede l'estroflessione di nuovo materiale citoplasmatico da una porzione indifferenziata del lievito o dell'ifa e neosintesi di materiale parietale.

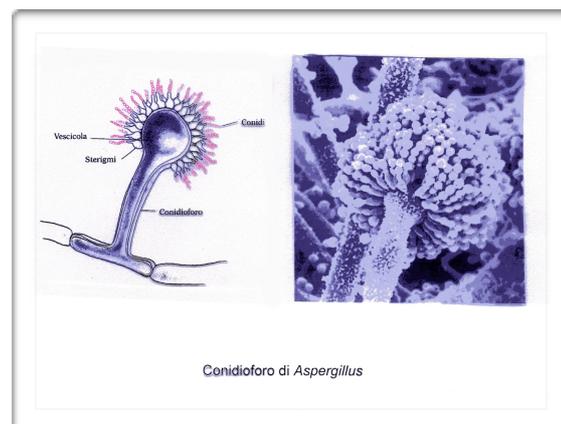
Blastogonia o gemmazione è il processo di riproduzione assessuata caratteristico dei lieviti, anch se vi sono alcune specie che si riproducono per scissione binaria.

Consiste nella formazione di una estroflessione citoplasmatica, in seguito a lisi della parete cellulare di una cellula madre, il cui nucleo si divide per mitosi. Durante la divisione dei cromosomi la membrana nucleare persiste. Uno dei due nuclei della cellula parentale migra nella cellula neoformata prima che questa si separi dalla cellula madre per interposizione di un setto di origine parietale. Secondo alcuni autori, la **reduzzasi proteica** determinerebbe la demolizione di alcuni legami disolfurici nel complesso gluc-mannano-proteina causando un indebolimento della parete cellulare e la conseguente estroflessione del materiale endocellulare. Dopo la separazione della gemma possono riconoscersi elettromicroscopicamente nella cellula madre e nella cellula figlia caratteristiche cicatrici dette rispettivamente di gemmazione e di distacco. Su ogni blastocellula potranno essere evidenti una sola cicatrice di distacco e tante cicatrici di gemmazione quanto è estesa la superficie cellulare.



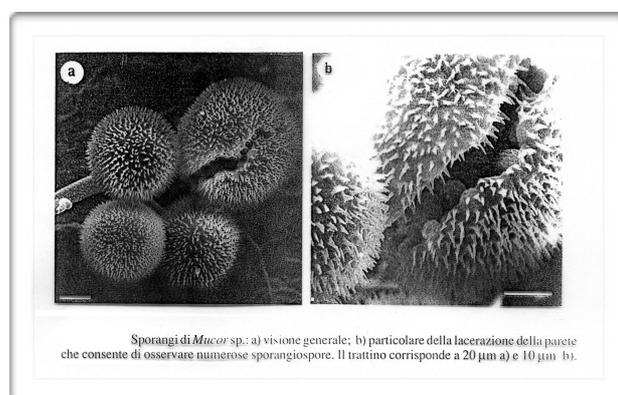
B. dermatitidis:
crescita a 37°C - blastoconidi gemmanti

Il **fialide** o fialidio è un corpo cilindrico più o meno rigonfio, di dimensione diversa a seconda della specie, che si restringe in corrispondenza della porzione distale. Il fialide può inserirsi direttamente su un'ifa vegetativa, lateralmente o distalmente, oppure essere sorretto da un'ifa conidofora come nel genere *Aspergillus* o *Penicillium*.



Conidoforo di *Aspergillus*

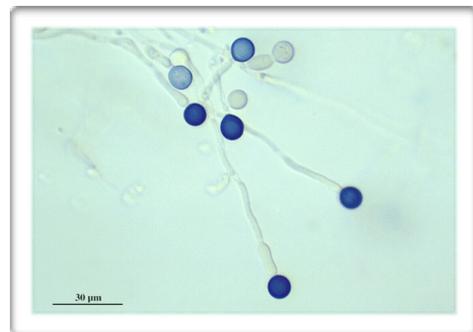
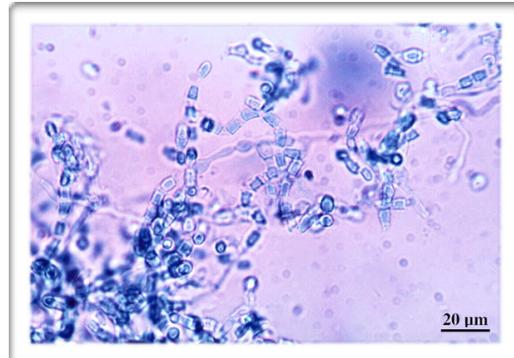
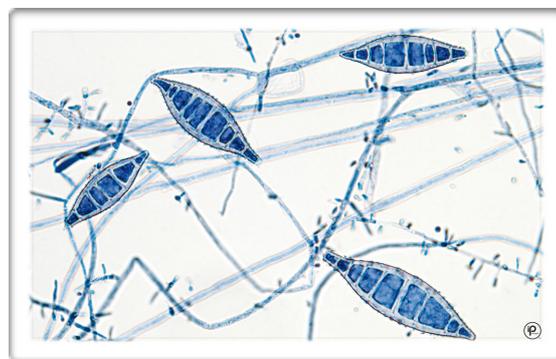
Lo **sporangio** deriva dalla porzione apicale di un'ifa polinucleata, separata dalla porzione restante dalla neo-formazione di un setto. La cellula così delimitata si allarga per formare uno sporangio, il quale assume, a completo sviluppo, un tipico aspetto di sacco. All'interno dello sporangio le sporangiospore si organizzano per frammentazione zonale del citoplasma e successivo suo addensamento attorno ai nuclei. Lo sporangio è sorretto da uno sporangioforo. La denominazione "sporangiospora" rappresenta un'eccezione nella denominazione



Sporangi di *Mucor* sp.: a) visione generale; b) particolare della lacerazione della parete che consente di osservare numerose sporangiospore. Il trattino corrisponde a 20 µm a) e 10 µm b).

delle cellule deputate alla riproduzione asessuata, convenzionalmente denominate "conidi".

La modalità di riproduzione tallica prevede la conversione in conidi di una porzione di ifa preformata. Una particolare modalità di conidiogenesi è quella in cui i conidi intercalari o terminali possono formarsi lungo le ife. Un classico esempio è rappresentato dalla formazione degli aleuriconidi (prima immagine). Alla maturità la cellula si allunga e un setto si forma alla base, separando il conidio dall'ifa originaria. Un secondo tipo di conidiogenesi tallica prevede la conversione per frammentazione di segmenti ifali in catene di artroconidi (seconda immagine). Un terzo tipo di conidiogenesi tallica prevede la dilatazione di frammenti intercalari dell'ifa con formazione di clamidoconidi (terza immagine). I conidi vengono rilasciati mediante fissione, frattura e lisi. La *fissione* è un meccanismo per il quale viene formato un doppio setto tra la cellula conidiogena ed il conidio stesso. La *frattura* è un meccanismo per il quale la parete di cellule adiacenti degenera e si rompe, generalmente per impulsi meccanici. La *lisi* è un meccanismo di dissoluzione spontanea della parete della cellula basale.



I criteri identificativi microscopici per le muffe sono la modalità di conidiogenesi, la forma dei conidi, la loro posizione, le dimensioni ed il pigmento.

Formazione delle colonie: nei lieviti l'intera popolazione fungina di una colonia può derivare dalla iniziale gemmazione anche di un unico lievito; nelle muffe la colonia si origina dai tubuli germinativi che si sviluppano dalla spora tramite meccanismo di germinazione. La modalità di germinazione delle spore è un carattere geneticamente stabile e quindi utilizzabile ai fini tassonomici.

La germinazione delle spore è correlata a eventi precisi quali: aumento del volume dovuto ad assorbimento di acqua, divisione nucleare, aumento del reticolo endoplasmatico, aumento dei ribosomi, aumento dei mitocondri, scomparsa dei corpi lipidici e formazione del tubulo germinativo.

Attivazione delle spore: la latenza endogena può essere superata solo intervenendo con un trattamento di attivazione, come shock termico, luce, sostanze chimiche (solventi) e lavaggio delle spore (eliminazione di autoinibitori, come acido aspartico e acido glutammico).

Latenza delle spore: la latenza è una fase di quiescenza posta, nel ciclo biologico di un fungo, tra due fasi di crescita attiva. Le cause possono essere esogene (temperatura, pH, umidità ed aereazione) ed endogene (spessore della parete, autodigestione e rottura della parete).

Variabilità: le condizioni ambientali inducono nei miceti mutamenti anche profondi (transizione dimorfa). I miceti che si riproducono esclusivamente per via asessuale farebbero pensare ad una discendenza sempre e del tutto uguale; in realtà invece presentano un elevato grado di variabilità. La variabilità costituisce un enorme vantaggio per i funghi, in quanto conferisce loro notevoli possibilità di adattamento. Ovviamente un fungo non è in grado di pilotare la variabilità verso una direzione, ma è piuttosto l'ambiente ad indirizzare la variabilità. L'evoluzione della specie avviene attraverso la selezione dei ceppi che meglio si adattano all'ambiente.

Patogenicità dei funghi: la patogenicità è l'interazione tra virulenza dell'agente infettante e la difesa immunitaria dell'ospite. Un microrganismo causa malattia quando si moltiplica nell'ospite, o quando resiste alle sue difese, o quando produce un danno tissutale specifico. La maggior parte delle specie fungine che causano patologie nell'uomo sono saprofiti del suolo. Solo le specie di *Candida* appartengono alla microflora umana.

Fattori di patogenicità: nelle muffe il meccanismo di patogenicità sembra ricondursi alla capacità di penetrare nei tessuti (accrescimento ifale), alla produzione di particolari enzimi (cheratinasi nei dermatofiti, elastasi nell'*Aspergillus*) e al dimorfismo che rappresenta il principale meccanismo di patogenicità dei miceti. *Candida* nei tessuti vitali è allo stato di lievito ma quando diviene patogena produce pseudoife o ife vere che sono necessarie per la penetrazione nei tessuti. I fattori di patogenicità sono rappresentati da adesività, dimorfismo, produzione di tossine, produzione di enzimi, composizione della parete, struttura della capsula e melanina.

Adesività: avviene secondo due modalità fondamentali, quali meccanismi specifici e meccanismi non specifici. I meccanismi **specifici** richiedono complementarità di recettori cellulari dell'ospite e ligandi o adesine, in particolare la parte proteica delle

mannoproteine della parete del micete. Meccanismi **non specifici** richiedono cariche elettrostatiche di superficie e/o forze idrofobiche, che possono mediare l'adesività anche a supporti inerti (cateteri, protesi, etc.). Il meccanismo di adesione specifico può essere diretto (adesina del micete-recettore della cellula) o mediato da un ligando bivalente con funzione di ponte (proteina solubile, come fibronectina, laminina e collagene). I meccanismi specifici e aspecifici possono agire in maniera sinergica e dipendono fortemente dalle condizioni chimico-fisiche ambientali come forza ionica e concentrazione proteica.

Dimorfismo: la patogenicità dei miceti in fase lieviforme è riferibile: alla capacità di sopravvivere e replicare all'interno dei fagociti polimorfonucleati (*Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*) ed alla capacità di essere diffusi dai fagociti stessi. Se l'elemento cellulare fagocitato è la spora, questa può andare incontro a germinazione e con il tubulo germinativo può perforare la membrana del fagocita. La patogenicità dei miceti in fase miceliale è riferibile: alla penetrazione dei tessuti ad opera dell'accrescimento ifale ed alla capacità di sfuggire alla fagocitosi in virtù delle elevate dimensioni. Il **pleiomorfismo** è la variazione di antigeni di membrana a seguito di transizione dimorfa; il micete potrebbe così evadere in tutto o in parte la risposta anticorpale instauratasi.

Tossine: i funghi superiori producono tossine che determinano patologie chiamate tossicosi. Le **endotossine** sono la muscarina (*Amanita muscaria*), alcaloidi (*Claviceps purpurea*) e α -amanatina (*Amanita phalloides*), mentre le **esotossine** sono aflatossine (*Aspergillus flavus*), gliotossine, fumigatotossine (*A.fumigatus*) ed emolisine.

Enzimi: le cellule fungine producono enzimi idrolitici che esplicano un ruolo fisiologico nella morfogenesi, ma mediano anche l'invasività, danneggiando le membrane cellulari dell'ospite. I dermatofiti producono vari tipi di enzimi idrolitici, tra cui collagenasi, elastasi e cheratinasi, in grado di degradare peli, capelli e cheratina cutanea a corti prodotti peptidici. *Candida albicans* produce proteasi in grado di degradare le IgA che tappezzano le mucose degli individui normali, svolgendo la funzione di impedire una significativa adesione del micete alle cellule target. La degradazione delle IgA rappresenta l'evento responsabile della trasformazione del micete nella fase miceliale aggressiva. Recentemente è stato dimostrato che i ceppi più virulenti di *Candida albicans* producono una quantità di proteasi maggiore di quelli meno virulenti.

Composizione della parete: le strutture parietali fungine, ed in particolare i mannani, sono i responsabili della patogenicità dei miceli.

Struttura della capsula: i polisaccaridi capsulari sono riconosciuti fattori di virulenza in quanto inibiscono la fagocitosi del fungo da parte delle strutture preposte (polimorfonucleati e macrofagi) ed inoltre permettono al fungo di sopravvivere all'interno delle stesse cellule dotate di attività fagocitaria. *Histoplasma capsulatum* si replica all'interno dei macrofagi.

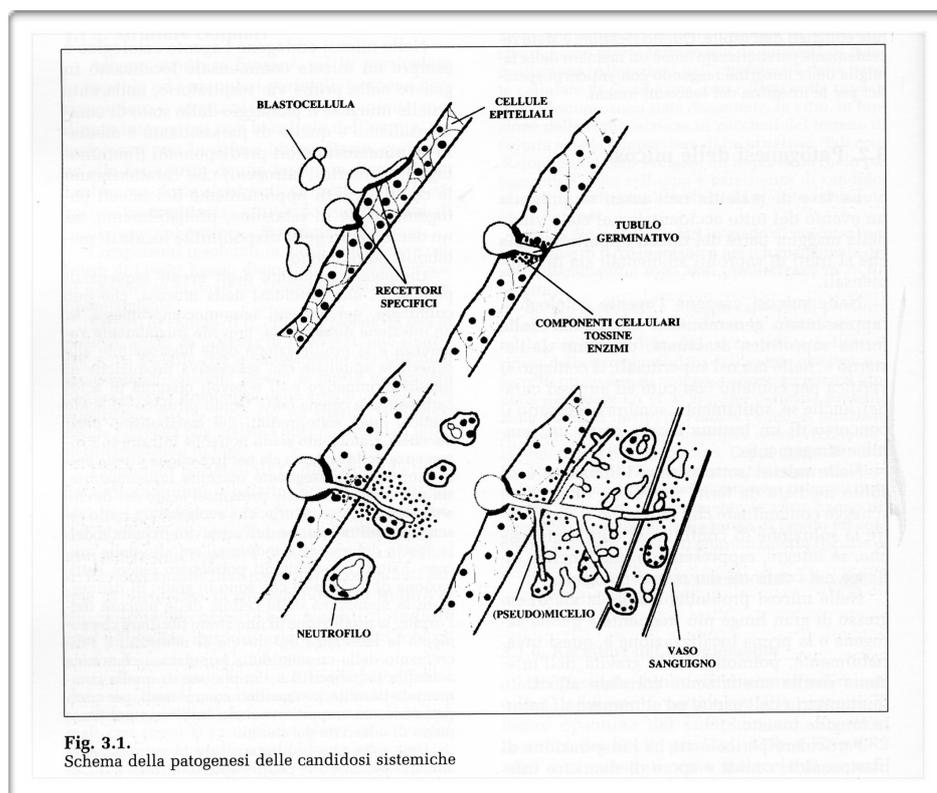
Patogenesi delle micosi

La fase di malattia nell'uomo rappresenta un evento del tutto accidentale nel ciclo vitale di un micete. Nelle micosi esogene l'agente eziologico proviene dall'esterno, mentre in quelle endogene l'agente è sempre un micete commensale. Nelle micosi esogene l'agente proviene dall'esterno, sia esso un lievito oppure una muffa. Nelle micosi endogene è sempre un micete localizzato nelle prime vie respiratorie, nella cute o nelle mucose. Il passaggio dalla fase di commensalismo a quella di parassitismo è mediato da alcuni fattori predisponenti: immunologici, endocrini e iatrogeni.

-Patogenesi delle candidosi:

quando una candidosi muco-cutanea diventa infezione disseminata si ha: adesione dei blastoconidi alla mucosa, proliferazione e produzione del tubulo germinativo, produzione di acidi carbossilici a catena corta (acido piruvico ed acido acetico), irritazione della mucosa dovuta all'ambiente acido creatosi,

attivazione delle proteasi del micete attive sulle IgA secretorie che rivestendo la mucosa, facilitano l'adesività del micete, perforazione della membrana basale dell'epitelio (favorita dalla reazione infiammatoria tissutale), disseminazione sistemica



mediante il circolo ematico e linfatico, ed infine, adesione ai coaguli di fibrina ed alle cellule dell'endotelio.

Risposte difensive anti-fungine aspecifiche:

- **Integrità della cute e delle mucose** (fisiologica desquamazione epiteliale della mucosa). La cute, un tempo considerata barriera non specifica contro le infezioni, è ora riconosciuta con un ruolo attivo nello sviluppo di una immunità specifica. La maggior parte delle cellule immunocompetenti, che sono parte degli organi linfatici sono presenti sulla cute o sono in grado di infiltrare l'epidermide in determinate circostanze. Sulla cute sono infatti presenti macrofagi e cellule di Langerhans in grado di migrare dalla cute agli organi linfatici distrettuali, dove attivano i linfociti T. Antigeni fungini, localizzati negli strati più superficiali dell'epidermide, possono quindi attivare il sistema immunitario e suscitare una risposta infiammatoria.
- **Presenza dei fluidi corporei sulle mucose** (muco, lisozima, cerume). Il muco ostacola l'adesione dei miceti e li intrappola per farli espellere poi meccanicamente mediante il movimento delle ciglia vibratili, la tosse e gli starnuti. Il lisozima scompagina lo strato glicoproteico più esterno della parete della cellula fungina e possiede attività fungistatica e fungicida. Il cerume possiede attività antimicotica.
- **Competitività della popolazione microbica residente**
- **Fagocitosi.** I fagociti interagiscono con le cellule fungine secondo varie modalità: fagocitano gli elementi non eccessivamente grandi (lieviti, conidi, frammenti di ife); i neutrofili possono anche agire per degranolazione nei confronti di miceti di maggiori dimensioni, scaricando addosso al fungo molecole ad attività citocida; alcuni fagociti possono ingerire il micete senza ucciderlo, ma anzi, favorendone la crescita al suo interno e la conseguente diffusione nell'organismo. La fagocitosi è il più importante meccanismo di difesa anti-fungina ed i tipi cellulari principalmente coinvolti sono i polimorfonucleati ed i macrofagi.
- **Fattori legati all'ospite** (sesso, razza, età). La componente sebacea della pelle (fattore geneticamente determinato) risulta importante nella predisposizione alle micosi superficiali. Afro e Filippini sono, rispetto ai bianchi, più soggetti a contrarre Coccidioidomicosi. Gli estrogeni sembrano inibire la crescita dei dermatofiti. *Histoplasma capsulatum* causa malattia altamente letale nel neonato e causa malattia più frequentemente negli adulti maschi che donne.

- **Fattori sierici** (proteine chelanti del siero: transferrina e lattoferrina). Proteine chelanti del siero inibiscono la crescita dei miceti in vitro. Transferrina e Lattoferrina saturano o rendono indisponibile il ferro metallico, elemento essenziale per il metabolismo fungino; inibiscono la crescita fungina mediante effetto citocida sulla cellula fungina. Nei pazienti leucemici in fase di granulocitopenia, la ridotta capacità da parte delle proteine chelanti del siero di sottrarre ferro, favorisce l'insorgenza di micosi nel paziente.

Immunità umorale: l'immunità anticorpale è considerata meno importante dell'immunità cellulo-mediata nella risposta alle infezioni micotiche. Pazienti con deficit di immunoglobuline non sono generalmente predisposti allo sviluppo di micosi invasive. Nelle infezioni ad eziologia fungina la produzione anticorpale risulta evidente dopo 10-14gg. Un certo grado di protezione viene esercitato dalla somministrazione di sieri immuni.

Immunità cellulo-mediata: i soggetti immunocompetenti venuti a contatto con un antigene fungino acquisiscono un'ipersensibilità ritardata di tipo IV evidenziabile in 10-15gg dopo l'infezione. L'intradermoreazione con estratti fungini omologhi determina una reazione simile a quella osservabile con la tuberculina. L'attivazione dei fagociti effettori (macrofagi e leucociti polimorfonucleati) rappresenta l'evento principale dell'immunità cellulare mediata dai linfociti T ed è responsabile dell'eradicazione o stabilizzazione delle micosi negli ospiti immunocompetenti.

Nella difesa contro le micosi, il principale ruolo viene svolto dai fagociti e neutrofili. I pazienti neutropenici sono particolarmente predisposti alle micosi invasive. I macrofagi alveolari sono importanti nel distruggere i conidi inalati.

Malattie causate da miceti: nell'ambiente esistono centinaia di migliaia di specie fungine, ma solo 50 sono patogene per l'uomo. Micologia medica è la disciplina che si occupa dei funghi patogeni per l'uomo. Le malattie causate da questi funghi sono dette **micosi**.

A seconda che l'agente eziologico della micosi sia un micete normalmente presente nell'organismo oppure penetri nell'organismo dall'esterno, le micosi si distinguono in endogene ed esogene. A seconda della localizzazione dell'infezione, le micosi esogene si distinguono in superficiali, cutanee, sottocutanee e profonde/sistemiche.

Nelle micosi **superficiali** il contagio si verifica per contatto del micete con la cute e gli annessi cutanei, anche se sembra necessario il concorso di un trauma locale, anche

lieve, quale un semplice sfregamento. Le micosi superficiali interessano solamente lo strato corneo dell'epidermide o gli annessi cutanei (peli, capelli e unghie).

L'individuo infettato sviluppa una scarsa o nulla risposta immunitaria ed il danno che ne riceve è prevalentemente estetico. Gli agenti eziologici sono per lo più ubiquitari nel suolo o si ritrovano come saprofiti nell'uomo.

Si definiscono micosi **cutanee** le infezioni fungine che interessano la cute ed i suoi annessi (peli, capelli e unghie) e/o le mucose (micosi muco-cutanee). Le micosi che interessano la cute ed i suoi annessi vengono causate dai dermatofiti. Le micosi muco-cutanee vengono causate dal genere *Candida*.

Nelle micosi **sottocutanee** l'infezione è mediata da ferite provocate da spine o schegge contaminate e richiede quindi sempre una penetrazione attraverso un trauma. Sono prodotte da saprofiti del suolo e dei vegetali che penetrano nei tessuti sottocutanei mediante impianto traumatico (spine o schegge infette). Si manifestano sotto forma di ascessi, granulomi ed ulcere cutanee.

Nelle micosi **profonde** la via di penetrazione principale è quella aerogena e la prima localizzazione del micete avviene a livello polmonare. La gravità dell'infezione è strettamente correlata allo stato immunologico dell'ospite e al numero di cellule fungine inalate. Via di penetrazione alternativa è rappresentata dalla via digestiva, dove è necessaria una stasi intestinale per permettere l'immissione del micete nel circolo ematico e/o linfatico attraverso la mucosa. L'infezione primaria è asintomatica, autolimitante e comunque di breve durata. Conferiscono all'ospite di un elevato grado di resistenza specifica alle reinfezioni. L'infezione secondaria sistemica si verifica in ospiti in condizioni di immunocompromissione; in questa secondaria il tropismo è diverso per i diversi miceti. Nelle micosi profonde la via di penetrazione di gran lunga più frequente è quella aerogena. La prima localizzazione è polmonare e la gravità dipende dallo stato immunitario dell'ospite e dal numero di cellule fungine inalate. Particolarmente pericolosa è l'inalazione di conidi di diametro inferiore a $2\mu\text{m}$, in grado di penetrare nell'albero respiratorio fino a livello alveolare. Meno importante è la penetrazione attraverso la via digestiva, che richiede il verificarsi di fenomeni di stasi gastrointestinale per permettere l'adesività del micete e quindi la sua penetrazione attraverso la mucosa. Nelle micosi endogene l'agente eziologico è sempre un micete localizzato nelle prime vie respiratorie, nella cute o nelle mucose. Il passaggio dalla fase di commensalismo a quella di parassitismo è mediata da fattori predisponenti come immunologici, endocrini e iatrogeni.

Micosi

Sono le patologie causate dai miceti e, come detto, sono endogene o esogene. La sede è importante per definire se una micosi sia superficiale, sottocutanea, cutanea o profonda/sistemica. La fase di malattia nell'uomo rappresenta un evento del tutto accidentale nel ciclo vitale di un micete. Nelle micosi esogene, l'agente eziologico proviene sempre dall'esterno, sia esso un lievito o una muffa. Nelle micosi endogene è un micete commensale. Nelle micosi superficiali o cutanee il contagio si verifica per contatto, anche se sembra necessario il concorso di un trauma locale, quale un semplice sfregamento. Nelle micosi sottocutanee l'infezione è di solito mediata da ferite provocate da spine o schegge contaminate, che innestano il fungo in un tessuto al di sotto della lamina basale dell'epidermide.

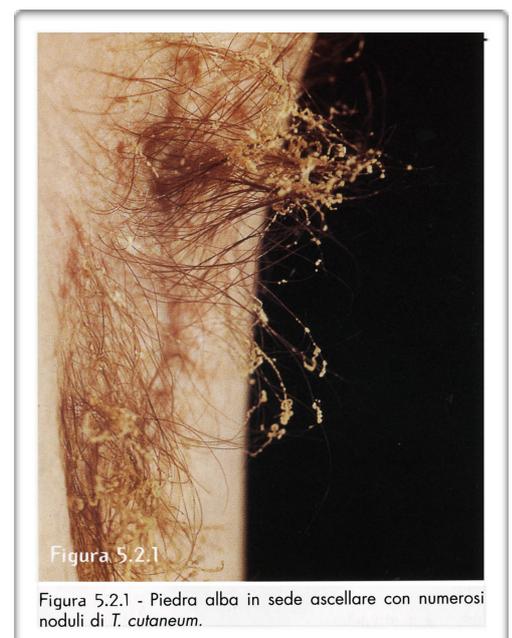
Micosi superficiali

Interessano solamente lo strato corneo dell'epidermide e gli annessi cutanei, capelli, peli ed unghie. L'individuo infetto sviluppa una scarsa risposta immunitaria ed il danno che ne riceve è prevalentemente estetico. Gli agenti eziologici sono ubiquitari nel suolo o si ritrovano come saprofiti nell'uomo.

Appartengono alle micosi superficiali: Pietra Bianca, Pietra Nera e Pitiriasi Versicolor.

1) Pietra Bianca

È causata dal micete *Trichosporon cutaneum* ed è caratterizzata dallo sviluppo di noduli soffici e leggeri lungo la sezione dei capelli, dei peli della barba, dei baffi e dei genitali. Questo micete può colonizzare la cute sana e può ritrovarsi anche quale contaminante ambientale. Può essere causa di patologia sistemica (trichosporonosi) nei pazienti immunocompromessi, in particolare in corso di granulocitopenia. Frequente l'isolamento del micete dal sangue, fegato, milza e reni. Elevata mortalità. I noduli di pietra bianca, osservati al microscopio dopo trattamento con idrossido di potassio al 10% risultano costituiti da ife ialine e da artroconidi tenuti insieme da una matrice cementante. Il micete cresce in terreni non selettivi,



purché privi di cicloexamide. Le colonie si sviluppano rapidamente e sono di colore biancastro. La terapia si basa essenzialmente sulla recisione dei capelli e/o peli infettati, associata all'impiego di fungicidi aspecifici ad uso topico (acido salicilico, dicloruro di mercurio).

2) Pietra nera

E' causata dal micete *Piedraia hortae* ed è caratterizzata dallo sviluppo di noduli duri e scuri sui peli e sui capelli. I noduli di pietra nera, osservati al microscopio dopo trattamento con idrossido di potassio al 10% risultano costituiti da ife ialine e da artroconidi associati ad aschi contenenti 8 ascospore, tenuti insieme da una matrice cementante. Questo micete rappresenta un'eccezione in micologia medica, in quanto è un fungo che completa il suo ciclo vitale nell'uomo svolgendo in esso anche la fase di riproduzione sessuale (aschi). Per la diagnosi, cresce in terreni normali, privi di cicloeximide e le colonie crescono lentamente (la crescita viene aumentata dall'aggiunta di tiamina nel terreno di coltura), sono di colore verde-nerastro con superficie liscia.

3) Pitiriasi Versicolor

E' causata dal micete *Malassezia furfur* ed è una micosi diffusa in tutto il mondo. Le aree infette appaiono con aree squamose biancastre o scure localizzate prevalentemente nel tronco (a volte anche sul collo). L'alterazione della pigmentazione cutanea sembra essere causata dalla perossidazione dei lipidi. Il colore della lesione dipende dalla normale pigmentazione della cute del paziente e dall'esposizione alla luce solare: nei pazienti di pelle chiara le lesioni sono scure, ma diventano ancor più evidenti quando, per l'esposizione alla luce solare, la cute circostante si abbronzia. Le infezioni croniche-ricidivanti interessano soprattutto gli individui giovani. Maggiore evidenza dell'infezione nei mesi estivi è stata associata all'uso di oli solari: *Malassezia furfur* è un fungo lipofilo. Questo micete può causare patologia in relazione a particolari condizioni predisponenti dell'ospite quali: rallentamento della desquamazione

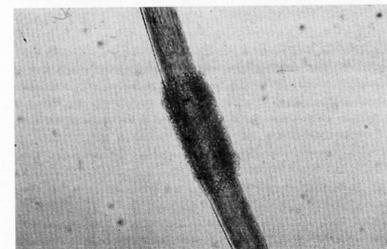


Fig. 8.1.
Nodulo del capello in un caso clinico di pietra bianca

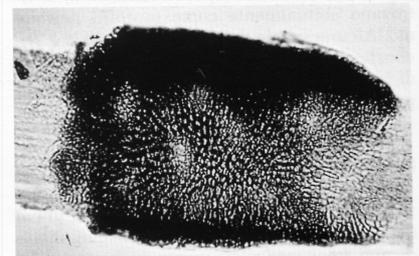


Fig. 8.4.
Nodulo del capello in un caso clinico di pietra nera

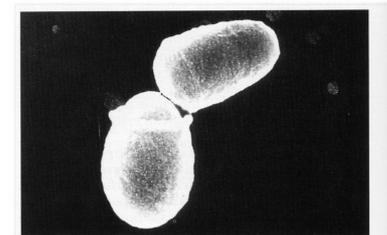
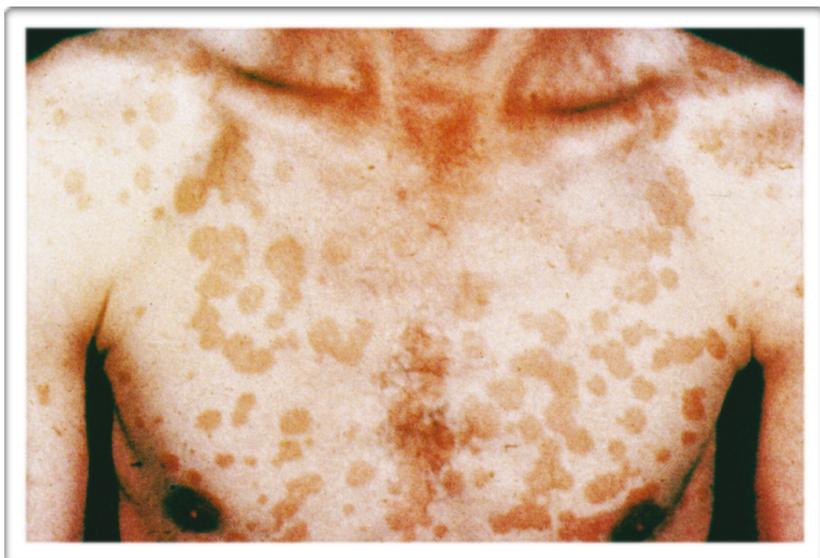


Fig. 8.16.
Microscopia elettronica a scansione di *Malassezia furfur*

cutanea, sudorazione eccessiva, gravidanza e denutrizione. E' possibile una patologia sistemica in ospiti alimentati per via parenterale, portatori di catetere ed immunodepressi. *Malassenzia furfur* è stata associata ad infezione del sacco lacrimale in cui può creare ostruzione. La coltura può non essere essenziale per la diagnosi. La diagnosi clinica è effettuata sulla base della morfologia della lesione e dell'osservazione alla lampada di Wood. Osservazione microscopica previa colorazione con Giemsa o ematossilina-eosina evidenzia nei campioni biologici gruppi di cellule rotondeggianti, dotate di gemmazione unipolare, e di elementi miceliali. *Malassenzia furfur* è un lievito lipofilo, che può essere coltivato nei terreni di coltura a 37°C, qualora siano stati ricoperti di uno strato di olio di oliva sterile o integrati con acidi grassi. La terapia consiste in antifungini ad uso topico associati con agenti cheratolitici, senza recidive.



Micosi cutanee

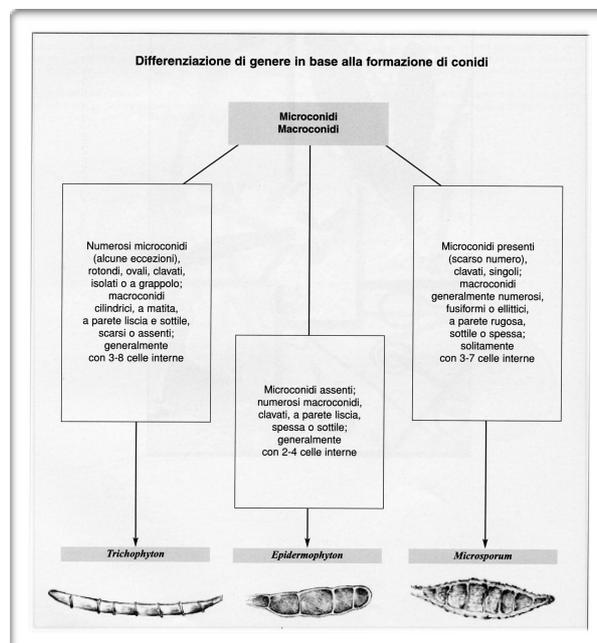
Si definiscono micosi cutanee le infezioni fungine che interessano la cute ed i suoi annessi (peli, capelli ed unghie) e/o le mucose (micosi muco-cutanee). Le micosi che interessano la cute ed i suoi annessi vengono causate dai dermatofiti. Le micosi muco-cutanee vengono causate da miceti del genere *Candida*.

Vengono dette dermatomicosi, dermatofitosi, dermatofizie e tigne, le micosi causate da un gruppo omogeneo di miceti denominati dermatofiti.

I dermatofiti sono gli agenti eziologici della dermatomicosi, sono funghi non dimorfi, conosciuti esclusivamente nella forma a muffa. Nelle lesioni cutanee sono evidenziabili ife settate ed aleuriconidi e più raramente artroconidi. Le lesioni hanno forma approssimativamente circolare, con tendenza ad espandersi radialmente e con margini rilevati. Nel caso di infezione degli arti la lesione può estendersi alla zona palmare o plantare. I dermatofiti sono Geofili, Zoofili e Antropofili. Lo scopo clinico di identificare la specie di dermatofiti è quello di determinare la possibile fonte di

infezione. I dermatofiti antropofili tendono a causare infezioni croniche, che possono essere difficili da curare. I dermatofiti zoofili e geofili tendono a causare lesioni infiammatorie che rispondono bene alla terapia e possono talvolta anche guarire spontaneamente. I dermatofiti hanno uno spiccato tropismo per i tessuti cheratinizzati pur non costituendo la cheratina una peculiare esigenza nutrizionale. In vitro infatti attaccano la cheratina molto lentamente e nel sulo dove la cheratina viene demolita da varie specie di batteri, i dermatofiti sono poco rappresentati. In vivo i dermatofiti degradano la cheratina rompendo prima i ponti disolfuro, esistenti tra i gruppi SH della cisteina, e successivamente degradandola ad opera di proteasi extracellulari prodotte dai dermatofiti stessi. Sono rappresentati da tre generi: Microsporum (capelli e cute), Trichophyton (capelli, cute e unghie) e Epidermophyton (cute, unghie ma non capelli).

Un tempo si pensava che le tigne fossero causate da vermi o pidocchi e pertanto chiamate tigne (dal latino tinea=verme o larva di insetto). I nomi vengono dati in base alla zona cutanea coinvolta. Tigna del cuoio capelluto (*tinea capitis*), tigna della barba (*tinea barbae*), tigna del corpo (*tinea corporis*), tigna dell'inguine (*tinea cruris*), tigna del piede (*tinea pedum*), tigna della mano (*tinea manuum*), tigna delle unghie (*tinea unguium*).



Infezioni da *Microsporum*: Macroconidi con parete ruvida, ife conidiofore settate, colonie piatte, di colore vario ma non intenso e con rapida crescita, fluorescenza, molto patogeno per la cavia, piccole artrospore isolate o in ammassi all'esterno del pelo (ectotrico), è responsabile di *Tinea capitis* a grandi placche. (immagini)

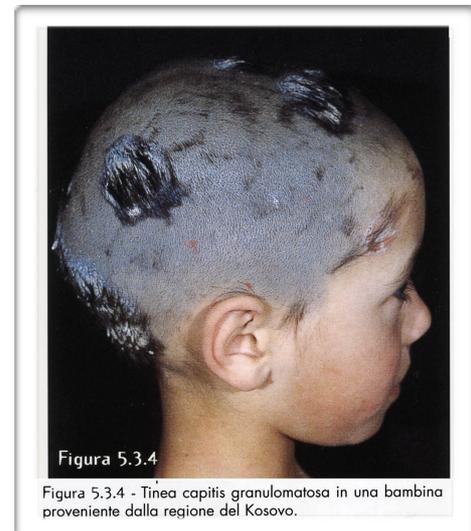
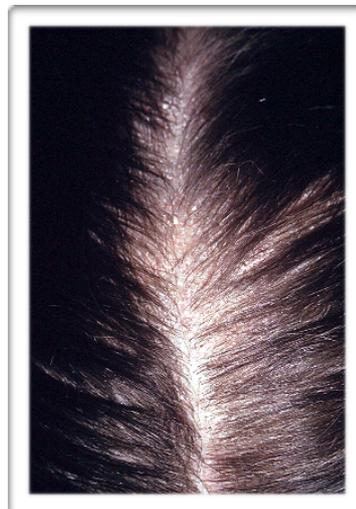
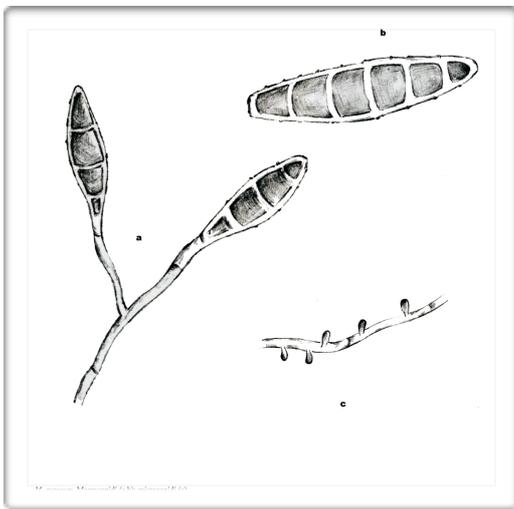


Figura 5.3.4
Figura 5.3.4 - Tinea capitis granulomatosa in una bambina proveniente dalla regione del Kosovo.

Infezione da Trichophyton:

Macroconidi con parete liscia, ife conidiofore sottili e fragili, colonie piatte, polverose o lanose, di colore vario e con crescita lenta, fluorescenza, può essere patogeno per la cavia, distribuzione del bulbo pilifero (endotrico), è responsabile di *Tinea capitis* a piccole placche, è responsabile di *Tinea pedis* (piede d'atleta), è meno infettivo rispetto a *Microsporum*.

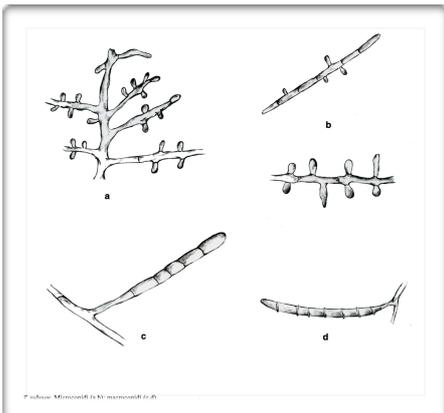


Figura 5.6.2
Figura 5.6.2 - Tinea pedis in un paziente ugandese.



Figura 5.7.1
Figura 5.7.1 - Tinea unguium: onicolisi distale e superficiale. Le unghie appaiono friabili, di colorito giallastro.

Infezioni da Epidermophyton: Se ne conosce una sola specie patogena per l'uomo, *Epidermophyton floccosum*. Macroconidi con disposizione a grappolo, ife conidiofore sottili e fragili, colonie piatte polverose di colore

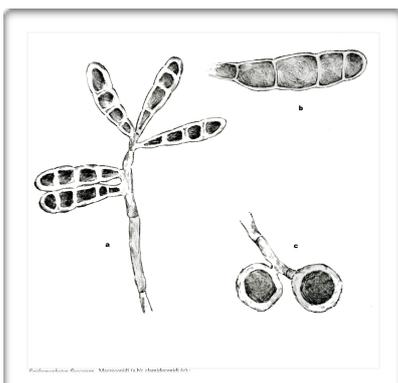
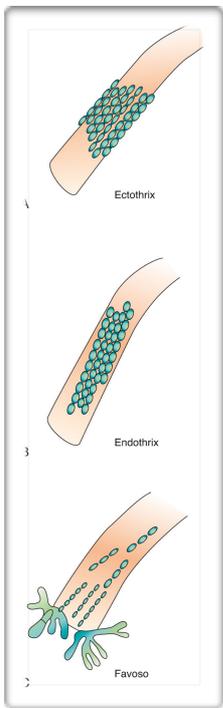


Figura 5.5.2
Figura 5.5.2 - Tinea corporis della cute dell'avambraccio: lesioni anulari confluenti, con aspetto circinato.



giallo e crescita lenta, poco patogeno per la cavia; è responsabile di *Tinea cruris*, si localizza nelle plieche inguinali e negli spazi interdigitali del piede, non si localizza mai in aree ricoperte da peli.

Invasione dei peli o dei capelli: nelle infezioni da dermatofiti dei peli o dei capelli le ife si sviluppano in un primo momento dall'epidermide ai follicoli piliferi e solo successivamente negli steli dei peli. Nelle infezioni di tipo *Ectothrix* o *Ecotrico*, le ife si sviluppano sulla superficie esterna del pelo o del capello. La caduta è un fenomeno reversibile. Nelle infezioni di tipo *Endothrix* o *Endotrico*, le ife si sviluppano solo all'interno dello stelo del pelo o del capello. La caduta è permanente.

Diagnosi di dermatomicosi: Morfologia dei conidi (macro o microconidi). Tallo formato da ife settate e come elementi riproduttivi artroconidi o aleuriconidi. Terreno agar-patata-glucosio per indurre la sporulazione. le colture vanno osservate ogni 4-5 giorni e possono essere considerate negative solo dopo 4 settimane. Se i caratteri morfologici non sono sufficienti per l'identificazione di specie si ricorre a saggi di esigenze nutrizionali (ac.nicotinico, inositolo, tiamina, istidina) oppure test di assimilazione degli zuccheri.

Micosi sottocutanee

Sono prodotte da saprofiti del suolo e dei vegetali che penetrano nei tessuti sottocutanei mediante impianto traumatico (spine o schegge infette). Si manifestano sotto forma di ascessi, granulomi o ulcere cutanee. Le micosi sottocutanee sono cromoblastomicosi (specie patogene di 5 generi di funghi dematiacei dimorfi), sporotricosi (*sporotrix schenckii*), micetomi (*madurella mycetomatis* e altri), zigomicosi (*basidiobolus ranarum* e *conidiobolus coronatus*), rinosporidiosi (*rhinosporidium seeberi*) e feoifomicosi (numerosi).

• Cromoblastomicosi

E' una malattia cronica della pelle e dei tessuti sottocutanei causata da specie diverse di 5 generi di funghi. E' una malattia esclusiva dell'uomo e può manifestarsi anche dopo anni di incubazione; diffonde prevalentemente per via linfatica, raramente epr via ematica. Le cellule hanno forma rotondeggiante con parete ispessita e la

riproduzione avviene per scissione binaria. La crescita avviene in normali terreni di coltura e sono sensibili alla cicloeximide; la temperatura ottimale di crescita è 25-30°C (non cresce a 37°C). In coltura la colonia produce melanina e presenta colorazione grigio-nerastra ed è molto lenta. La manifestazione primaria è una papula non pruriginosa, che compare nel sito di inoculo; questa papula evolve in un processo cistico e forma protuberanze a forma di verruca. Terapia d'elezione è quella chirurgica, condotta con la tecnica della criochirurgia. Nei casi più avanzati di malattia all'intervento chirurgico va associata terapia antimicotica.

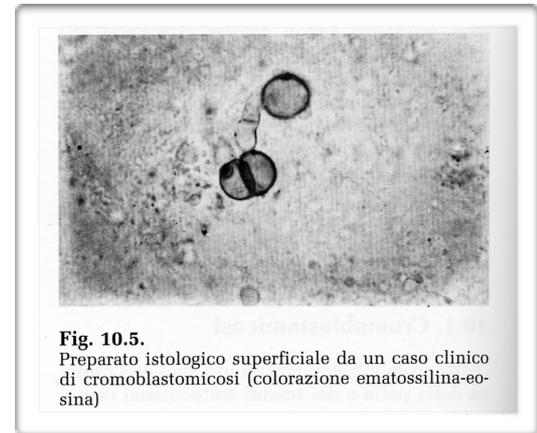


Fig. 10.5. Preparato istologico superficiale da un caso clinico di cromoblastomicosi (colorazione ematossilina-eosina)



• Sporotricosi

È una malattia subacuta o cronica dell'uomo e degli animali, circoscritta alla cute e ai tessuti sottocutanei, causata dal fungo dimorfo *Sporotrix schenckii*. L'infezione si contrae per introduzione accidentale del micete presente nel suolo o per contaminazione da animali infetti (soprattutto gatti). Occasionalmente l'inalazione dei conidi può indurre infezione a livello polmonare e successiva disseminazione a vari distretti (meningite). La forma linfo-cutanea è la più frequente: l'infezione diffonde attraverso il sistema linfatico, formando lungo il percorso una serie di noduli che vanno incontro ad ulcerazione con presenza di pus. Rara la forma muco-cutanea con lesioni di tipo eritematoso, che da ulcerose e suppurative tendono a diventare granulomatose o papillomatose. L'infezione può

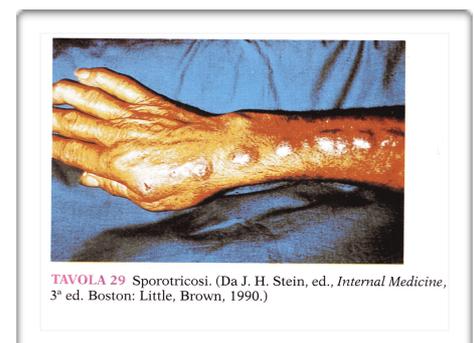
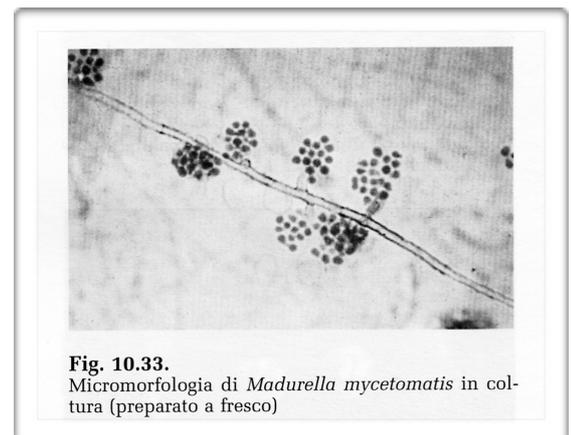


TAVOLA 29 Sporotricosi. (Da J. H. Stein, ed., *Internal Medicine*, 3^a ed. Boston: Little, Brown, 1990.)

interessare anche le ossa, causando lesioni osteolitiche, periostite e sinovite. Rara la forma polmonare causata da inalazione di conidi. Rare anche le forme di infezione della congiuntiva e dei seni nasali. *S.schenckii* cresce molto velocemente nei normali terreni di crescita (forma colonie in 2-3gg). A 37°C si presenta a forme di lievito formando colonie cremose e biancastre. A 25°C forma colonie con una caratteristica pieghettatura. Le colonie sono inizialmente bianche ed assumono solo progressivamente pigmentazione bruno-nerastra. La colorazione delle colonie tende a scomparire nelle colture successive. L'esame microscopico dimostra delicate ife settate e ramificate di circa 2µm di sezione, con conidi che si sviluppano a rosetta all'estremità dei conidofori. L'antigene specifico è un peptido-ramno-mannano che si trova nella porzione più esterna della parete cellulare della forma lievitiiforme. la conferma di laboratorio si ottiene con la conversione dalla crescita miceliale a quella levitiiforme attraverso una subcoltura a 37°C.

• Micetomi

Sono infezioni del tessuto sottocutaneo che possono coinvolgere anche il sistema scheletrico e la cute. L'infezione avviene per impianto traumatico attraverso schegge, chiodi e spine contaminate. Colpiscono prevalentemente l'uomo e tra gli animali prevalentemente il cane. Si manifestano soprattutto nelle regioni tropicali ed equatoriali, in prevalenza nelle regioni dove avvengono straripamenti annuali dei fiumi. Hanno lunghi periodi di incubazione. Presentano un micelio immerso in sostanza cementante formata di granuli di CaCO₃. Il significato dei granuli sembra essere quello di mascherare la struttura antigenica del micete, per impedire la risposta immune del paziente. Gli agenti eziologici dei micetomi sono numerosi. La sierodiagnosi è particolarmente laboriosa e complessa per l'elevato numero di agenti eziologici che possono presentare fenomeni di reattività crociata. La terapia è essenzialmente chirurgica e a volte può contemplare l'amputazione dell'arto. Il trattamento farmacologico è scarsamente efficace (difficilmente raggiunge in



concentrazione sufficiente le aree cistiche e fibrotiche delle lesioni). Il colore, la forma, la dimensione e l'architettura dei granuli correlano con i vari agenti eziologici. I miceli sono formati da ife settate. I granuli possono essere isolati dal materiale patologico mediante lavaggi con soluzione fisiologica sterile, contenente antibiotici, quindi essere visualizzati direttamente. la crescita del micete è molto lenta e la coltura può essere considerata negativa solo dopo 6 settimane di incubazione.

• Zigomicosi

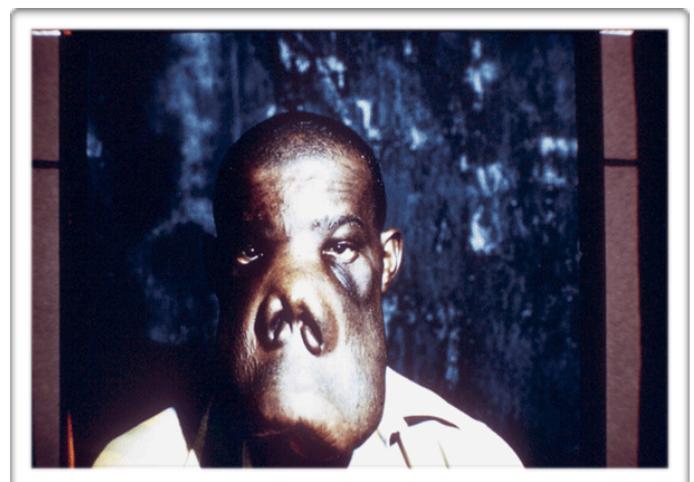
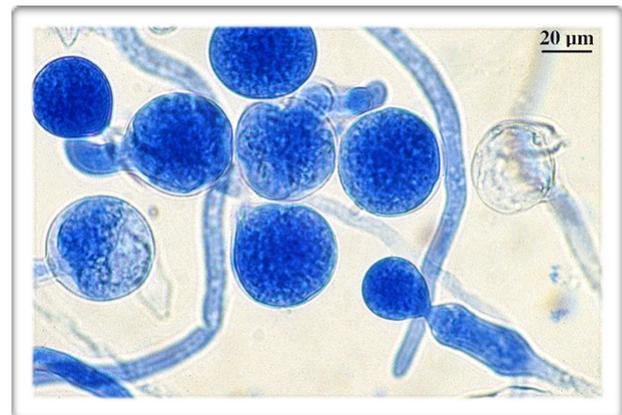
Si conoscono due tipi di zigomicosi: quelle non riferibili a particolari distretti anatomici causate da *Basidiolus ranarum* e quelle della mucosa nasale causate da *Conidiobolus coronatus*.

B.ranarum si ritrova prevalentemente in Asia e Africa (negli escrementi di rettili e anfibi) e determina infezioni del volto, tronco e arti.

C.coronatus è prevalentemente diffuso in Africa e Sud America e determina infezione che inizia

quasi sempre con ostruzione nasale dei turbinati e successiva diffusione al volto. La diagnosi istologica rivela la presenza di elementi miceliali a parete sottile, larghi e scarsamente settati, spesso fagocitati da cellule giganti. La diagnosi istologica deve essere confermata dall'esame colturale. Entrambi gli agenti eziologici crescono in terreno normale senza cicloeximide anche a 37°C. Le colonie di *B.ranarum* su normali terreni di coltura sono di colore grigiastro con ife di grandi dimensioni ed evidenti zigospore (20-50µm di diametro). Le colonie di *C.coronatus* sono dapprima glabre e con la maturazione diventano cotonose, con piccoli sporangi, e formano caratteristiche pliche. *B.ranarum*, e

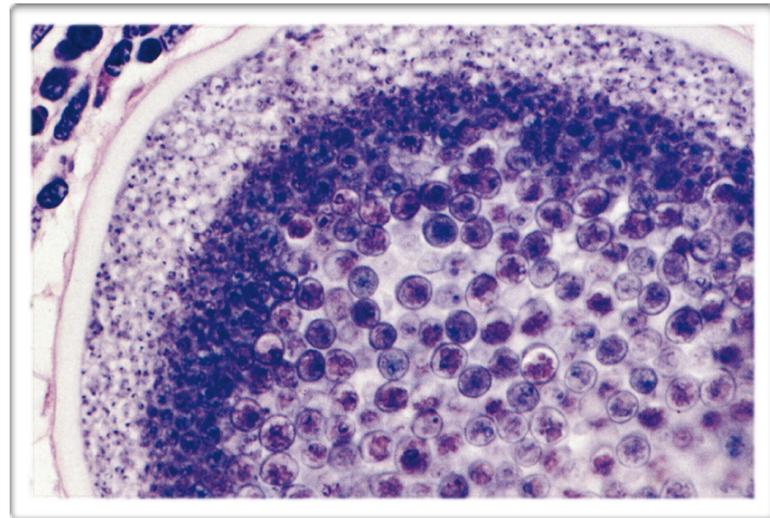
C.coronatus presentano determinanti antigenici comuni, che possono essere utilizzati per la diagnosi sierologica di zigomicosi sottocutanee. L'approccio terapeutico più efficace prevede l'uso di ioduro di potassio a dosi massicce e per tempi prolungati. I farmaci antimicotici tradizionali si sono rivelati spesso inutili.



• Rinosporidiosi

È una malattia cronica nell'uomo e negli animali, riscontrabile ovunque, ma soprattutto in India. L'agente eziologico è *Rhinosporidium seeberi*. Questo micete determina lesioni sulla mucosa del naso e degli occhi, occasionalmente può interessare altre parti del corpo, quali labbra, palato, epiglottide, pene, ano e vagina. La diagnosi è esclusivamente di tipo istologica. Non si è mai ottenuta coltura. La diagnosi differenziale può essere fatta con *Coccidioides immitis*. La terapia è chirurgica, eventualmente associata a quella

farmacologica locale. *R.seeberi* può osservarsi, nei tessuti, in due forme distinte: una grande sferica (sporangio) ed una più piccola (trofocita). Lo sporangio presenta un diametro tra 100 e 350µm, parete spessa, sporangiospore immature e piccole nello strato più esterno, mature e grandi nella porzione centrale. Questa distribuzione delle sporangiospore permette di effettuare diagnosi differenziale da altri miceti che



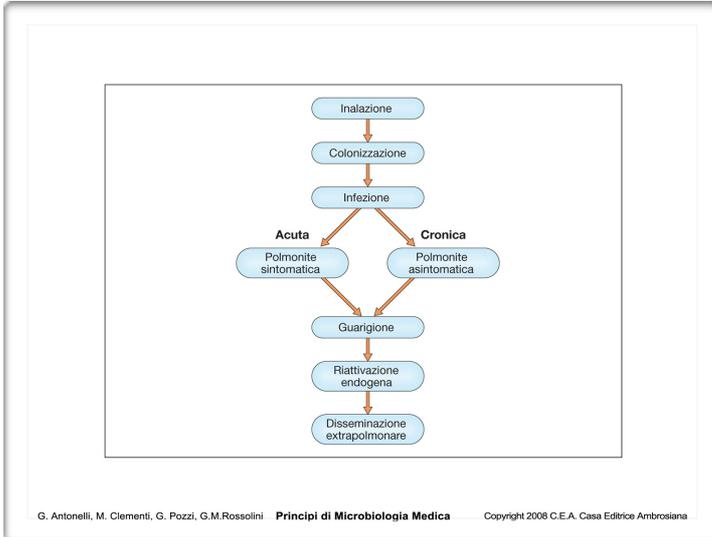
formano sporangi, quale *Coccidioides immitis*. I trofociti si sviluppano dalle sporangiospore rilasciate per rottura dello sporangio. Presentano un diametro variabile, tra 10 e 100µm e pareti eosinofile rifrangenti. Vanno successivamente incontro ad ingrandimento e si trasformano in sporangi maturi attraverso un processo di endosporulazione. Nell'immagine si osserva uno sporangio maturo; è evidente la disposizione zonale di sporangiospore immature, in fase di maturazione e mature a mano a mano che si procede verso il centro dello sporangio.

• Feoifomicosi

È una malattia presente ovunque, colpisce oltre l'uomo anche pesci, uccelli, bovini, cani, gatti e cavalli. Può interessare qualsiasi parte del corpo e può essere confusa con i micetomi. L'infezione inizia con un nodulo, evolve in un processo cistico che può ulcerarsi, formando lesioni verrucoidi. L'infezione rimane generalmente localizzata; la diffusione per via linfatica può causare elefantiasi. La diagnosi viene eseguita osservando strutture ifali nel materiale patologico. Le colture sono di colore variabile dal marrone al nero-olivastro. Terapia chirurgica e farmacologica.

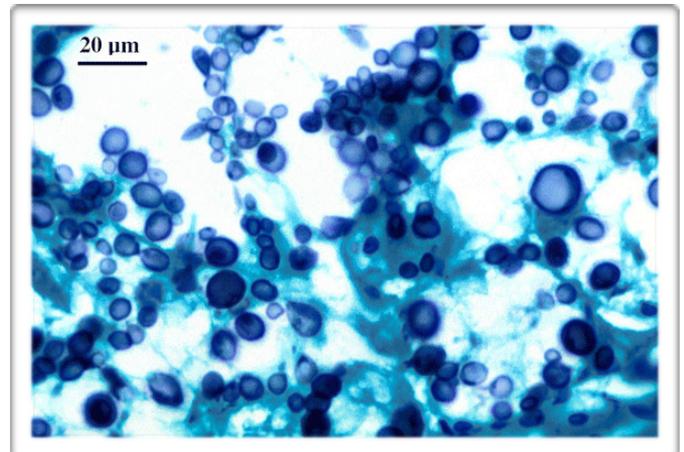
Micosi sistemiche

Sono causate da funghi dimorfi, ad eccezione del *Cryptococcus* che si sviluppa solo come cellula lievitiiforme. Le principali infezioni sistemiche sono criptococcosi, istoplasmosi, blastomicosi, coccidioidosi e paracoccidioidomicosi. Caratteristiche delle micosi sistemiche sono la penetrazione per via inalatoria, con sede primitiva di infezione il polmone. L'infezione primaria è asintomatica, autolimitante e comunque di breve durata. Conferisce all'ospite un elevato grado di resistenza specifica alle reinfezioni. L'infezione secondaria o riattivazione è sistemica in ospiti in condizioni di immunocompromissione; il tropismo è diverso per i vari miceti.



• Criptococcosi

È causata da *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* e *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. La via di penetrazione è inalatoria. In vivo il micete ha aspetto di cellule lievitiiformi gemmate, con un diametro di 5-20µm e con una capsula rifrangente di ampiezza doppia rispetto alla cellula. Le gemme si staccano molto precocemente (sono presenti contemporaneamente cellule di grandezza estremamente variabile). Generalmente i miceti sono Gram-positivi anche se spesso risultano scarsamente colorati. Consente di evidenziare le strutture fungine anche se alcuni aspetti morfologici possono risultare alterati. Non è la tecnica elettiva per i miceti. La capsula di *Cryptococcus* è costituita da mucopolisaccaridi acidi: Mannoproteine, Galattoxilomannano e Glucuronoxilomannano (catena di unità di mannosio con legami α1-3 sostituite con gruppi xilosil e β-glucoronil). Piccole differenze strutturali del glucuronoxilomannano (GXM) sono responsabili dei diversi tipi sierologici (sierotipi A,B,C,D, e AD). La capsula ha dimensioni diverse a seconda



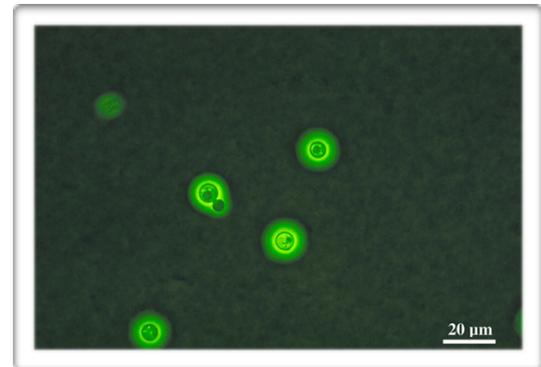
dei diversi stipiti. Nell'ambito di uno stesso stipite, lo spessore della capsula varia in funzione delle condizioni di coltura (concentrazione di CO₂, presenza di ioni ferro, glucosio, glutammato, tiamina, valore del pH, della temperatura, dell'osmolarità). Alcuni stipiti che in vitro formano capsula di ridotta dimensione, possono invece generare capsula più spessa durante la crescita in vivo. La capsula rappresenta uno dei principali fattori di virulenza, in quanto inibisce la fagocitosi. Non sembra esserci correlazione tra dimensioni della capsula e virulenza. Mutanti privi di capsula perdono però la capacità infettante. È la frazione mannoproteica dell'antigene capsulare a suscitare la risposta immunitaria sia umorale che cellulare. Anticorpi anti-polisaccaridi capsulari possono neutralizzare la virulenza del lievito ma non sono prodotti tanto tempestivamente da prevenire la diffusione dell'infezione. Il bianco Calcoflor rappresenta un eccellente colorante

fluorescente per gli elementi fungini. Il campione deve essere osservato con un microscopio a fluorescenza dotato di filtri che permettono di osservare lunghezze d'onda comprese tra 300 e 412 μm (ottimale 347 μm). A seconda della lunghezza d'onda i miceti appaiono colorati da bianco azzurro a verde brillante. La tecnica non è specifica per i miceti. In base alla specificità antitigenica, si possono distinguere 5 sierotipi di

Cryptococcus neoformans (A,B,C,D e AD). I sierotipi A e D e AD sono sinonimi della variante *C.neoformans* var.*neoformans*. I sierotipi B e C sono sinonimi della variante *C.neoformans* var.*gattii*. Le criptococcosi più frequenti sono quelle causate dal sierotipo A. I sierotipi B e C sono rappresentati prevalentemente nelle aree tropicali e sub-tropicali.

Melanina: Il criptococco la produce e questa contribuisce alla virulenza del micete. Il criptococco possiede un enzima, la fenolo ossidasi, che converte la idrossifenilalanina in melanina, svolgendo un'azione analoga alla tirosinasi nella sintesi di melanina nell'uomo. Nella cellula fungina la melanina va a depositarsi nello spessore della parete e contribuisce ad aumentare la resistenza agli ossidanti. Elevati livelli di dopamina nel SNC favoriscono la crescita di lieviti più ricchi di melanina e quindi più virulenti.

È una malattia endemica; il lievito viene isolato dalle feci di piccione o di altri uccelli e dal suolo contaminato con esse, anche dopo prolungato essiccamento e ciò costituisce una notevole fonte di infezione aerogena. Può parassitare sia l'uomo che



gli animali (no gli uccelli che costituiscono solamente un serbatoio di infezione). Non è stata documentata la trasmissione animale-uomo (neppure con latte non pastorizzato di bovini affetti da mastite criptococcica).

E' un'infezione ad alta incidenza nei pazienti AIDS. I soggetti maschi sono maggiormente affetti delle femmine, forse per maggiore esposizione piuttosto che per maggiore predisposizione. Il tropismo per il SNC è determinato dall'abbondante presenza in tale

tessuto di creatinina ed asparagina. Possibile la trasmissione interumana dell'infezione in trapianti di rene e di cornea. Le patologie da *cryptococcus* sono una forma polmonare primaria, meningo-encefalite, scheletrica, gastro-intestinale, renale, prostatica, nosocomiale e forma cutanea e muco-cutanea secondaria.

1) Forma polmonare primaria:

I sintomi sono tosse scarsamente produttiva, modesto incremento della temperatura, dolore pleurico, malessere e presenza di sangue nell'espettorato. La risoluzione è spontanea senza trattamento farmacologico, con calcificazione o meno delle lesioni.

2) Meningo-Encefalite:

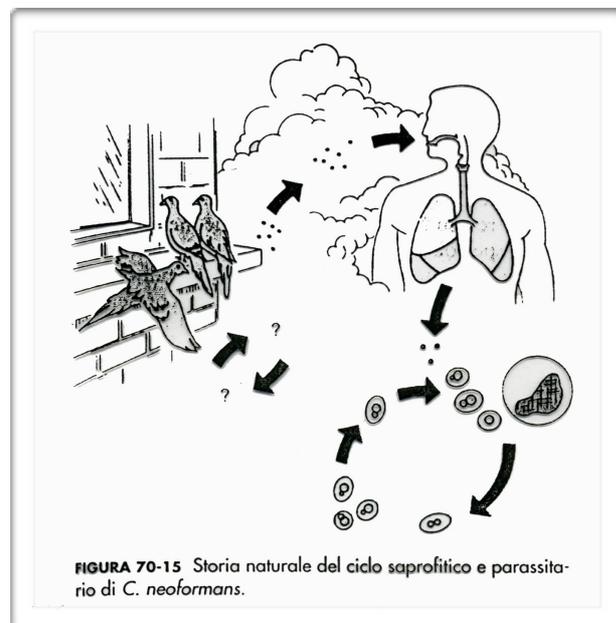
I sintomi sono rigidità nucale, comportamento maniaco e riduzione della capacità visiva e diplopia (quando c'è interessamento del nervo ottico). La risoluzione è una terapia farmacologica o un esito fatale.

3) Altre forme di criptococcosi:

Una criptococcosi scheletrica (rara), una criptococcosi gastro-intestinale (in pazienti immunocompetenti sottoposti a terapia steroidea o a splenectomia o affetti da malattie epatiche), criptococcosi renale (in trapianti renali), criptococcosi prostatica (presenza di massa simil-tumorale in pazienti affetti da AIDS) e criptococcosi nosocomiale (rara).

4) Forma cutanea o Muco-Cutanea secondaria:

Forma poco frequente e sempre secondaria, con papule, pustole e ascessi ulcerati che si risolvono con terapia farmacologica o ripristino della funzionalità immunitaria.



Diagnosi di criptococcosi: il liquor nell'infezione meningea è di norma limpido con numerosi linfociti. La capsula mucosa viene evidenziata con l'aggiunta di inchiostro di china per l'osservazione a fresco del sedimento. La diagnosi rapida sul sedimento richiede sempre un esame culturale successivo. La crescita viene inibita da cicloeximide. L'esame microscopico "a fresco" rappresenta la prima indagine per l'identificazione di elementi fungini. L'esame microscopico a fresco con inchiostro di china viene utilizzato prevalentemente per i campioni di liquido cefalo-rachidiano per evidenziare la presenza di lieviti dotati di capsula (*Cryptococcus neoformans*). Una goccia di sedimento viene miscelata con una goccia di china (diluito 1:3 in fisiologica) su vetrino portaoggetti, coperta con coprioggetti ed osservata al microscopio. Il materiale capsulare viene evidenziato come un alone chiaro, dello spessore di 2-10µm, attorno alla cellula fungina. In coltura i sierotipi A,D e AD vengono distinti da quelli B e C in quanto in terreno agarizzato con aggiunta di L-canavanina, Glicina e Bromotimolo blu, i primi tre sierotipi fanno virare al giallo il colore dell'agar, i secondo due invece non determinano cambiamento di colore. Nel topo i sierotipi A,D e AD sono più virulenti dei sierotipi B,C. Per l'identificazione di specie si ricorre al test di assimilazione degli zuccheri. La sierodiagnosi si basa sulla determinazione di antigeni capsulati del liquido cerebro-spinale e nel siero.

Terapia: Presenta svariate problematiche, come la tossicità, superamento della barriera emato-encefalica e prolungamento del trattamento (recidive). I farmaci di elezione sono 5-Fluorocitosina e Amphotericina B.

I miceti dimorfi sono miceti in grado di causare infezioni anche in soggetti non immunodepressi e pertanto sono considerati patogeni primari. I miceti patogeni primari sono *Histoplasma capsulatum* (*capsulatum*), *Histoplasma capsulatum* (*duboisii*), *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis* e *Paracoccidioides brasiliensis*.

- **Istoplasmosi**

Nota anche come malattia di Darling o malattia delle grotte o degli speleologi, è un'infezione micotica intracellulare del sistema reticolo-endoteliale, causata dall'inalazione dei conidi di *Histoplasma*. I miceti primari sono *Histoplasma capsulatum* che assume due varianti, *capsulatum* e *dubosii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* e *Paracoccidioides brasiliensis*.

Le colorazioni di Wright o May-Grunwald-Giemsa sono utili per evidenziare lieviti intracellulari, quali *H.capsulatum*, nel sangue periferico. Il lievito risulta colorato in

blu, circondato da un alone chiaro, dovuto alla presenza della capsula incolore. A 25°C le ife sono settate e ialine. I conidofori, corti e indifferenziati, originano ad angolo retto da ife vegetative. I macroconidi (8-20µm) sono larghi, rotondi, ialini, a parete spessa e tuberculata. I microconidi (2-6µm) unicellulari, ialini, rotondi o piriformi, a parete liscia o rugosa. E' identica la morfologia nelle due varianti. A 37°C *Histoplasma capsulatum capsulatum* presenta cellule lievitiiformi gemmanti, rotonde o ovoidali di piccole dimensioni e con parete sottile, mentre la variante *duboisii* ha dimensioni maggiori e parete spessa. Diagnosi differenziale con *B. dermatitidis*.

La variante *capsulatum* ha una distribuzione ubiquitaria, è endemico nel Nord-America e in America Latina, Africa, Australia, Malesia ed India, in Italia nell'Appennino Tosco-Emiliano; la variante *duboisii* è circoscritto ai paesi africani.

Histoplasma capsulatum cresce soprattutto nelle aree contaminate da escrementi di pipistrelli e uccelli (in particolare storni e polli). Gli uccelli non vengono mai infettati mentre nei pipistrelli si verifica un'infezione naturale.

Nell'istoplasmosi il polmone è la via di accesso dell'infezione. Conidi o Frammenti di ifa vengono inalati, fagocitati dai macrofagi polmonari dove si convertono in lieviti e dove possono anche replicarsi. Nell'ospite immunocompetente i macrofagi possiedono attività fungicida, limitando l'infezione, mentre nell'ospite immunocompromesso all'interno dei macrofagi i microrganismi vitali possono persistere e rappresentare sorgente di malattia disseminata.

L'habitat dell'*Histoplasma* è il suolo contaminato con guano di uccelli o di pipistrelli.

Le sindromi cliniche sono Istoplasmosi benigna endemica, endemica, polmonare cronica e disseminata.

L'istoplasmosi **benigna endemica** è causata da inalazione di pochi conidi e può essere asintomatica o con lieve patologia respiratoria con modesto rialzo febbrile, tosse e dimagrimento. La risoluzione è spontanea con possibili residui di calcificazione a livello polmonare visualizzabili radiologicamente con quadro anatomo-patologico simile a quello tubercolare. Necrosi caseosa al centro della lesione. può rimanere virale per molti anni anche nelle lesioni calcificate. Reazione positiva al saggio di ipersensibilità ritardata con istoplasmina.

L'istoplasmosi **polmonare cronica** può verificarsi nel 5-7% dei casi. Spesso associata a difetti strutturali o anatomici del polmone. Si manifesta prevalentemente nelle aree endemiche in individui enfisematosi tra i 40 ed i 50 anni.

L'istoplasmosi **endemica** è causata da inalazione di un elevato numero di conidi. Nell'infezione primaria la sintomatologia insorge dopo 10-18gg; i sintomi sono febbre, malessere e mialgia con grave infezione polmonare, dovuta alla disseminazione del fungo all'interno dei macrofagi. Il fungo può rimanere vitale e causare successivamente infezione disseminata. Quadro radiologico con calcificazioni simili a quelle da tubercolosi. Nell'infezione secondaria i sintomi si manifestano entro 3-7gg e l'evoluzione della malattia è molto meno grave.

L'istoplasmosi **disseminata** è frequente nell'ospite immunocompromesso e si manifesta con epatosplenomegalia, leucocitopenia, trombocitopenia ed anemia. Nel bambino al di sotto dell'anno di età determina elevato rialzo della temperatura e polmonite interstiziale con prognosi infausta. Nell'adulto febbre intermittente, calo ponderale, debolezza, lesioni del cavo orale (manifestazioni muco-cutanee secondarie) rappresentate da noduli non ulcerati della lingua e delle gengive, rigonfiamenti dolorosi della mucosa buccale, allargamento delle corde vocali. Negli adulti con grave stato di immunocompromissione può avere esito fatale per coinvolgimento del SNC, Una manifestazione molto rara di istoplasmosi è la forma cutanea primaria, causata da un inoculo accidentale traumatico di *H.capsulatum capsulatum*.

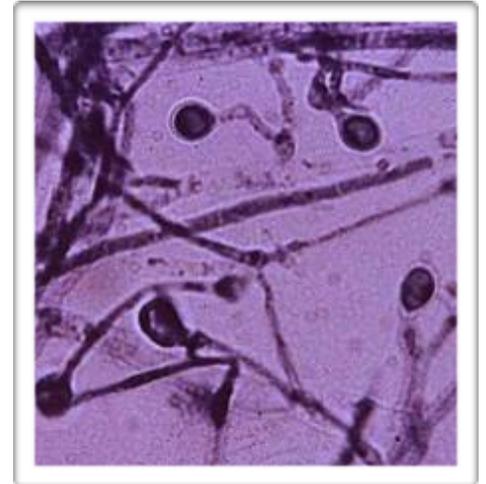
Diagnosi di Istoplasmosi: si basa sulla ricerca microscopica diretta nelle sezioni istologiche dei tessuti infetti o biopsie di lesioni cutanee colorate con sali d'argento; esame colturale, dove il micete cresce abbastanza rapidamente; recentemente, test che impiega una sonda a DNA a singolo filamento, marcata con una sostanza chemiluminescente, complementare all'RNA ribosomiale estratto dalla coltura da identificare. La reazione di fissazione del complemento è la più utilizzata nella diagnosi sierologica di istoplasmosi benigna, cronica e disseminata. Gli antigeni utilizzati sono filtrati acellulari solubili, ottenuti dalla fase miceliale di crescita (istoplasmina), oppure cellule in fase di lievito inattivate. Si utilizzano antigeni ottenuti sia dalla fase levitiforme che da quella miceliale, in quanto l'uso di un solo antigene può non risultare sufficiente ai fini diagnostici. Gli anticorpi rilevabili con la forma antigenica di lievito sono più precoci, comparando già a quattro settimane dall'infezione, e più elevati in titolo di quelli evidenziabili con istoplasmina, che peraltro risulta più efficace nel rilievo quantitativo di anticorpi nel corso di istoplasmosi cronica. E' importante rilevare un movimento anticorpale nell'evoluzione della malattia: variazioni di quattro volte in titolo sono significative a fini prognostici.

La **reazione di fissazione del complemento** viene utilizzata per documentare la presenza di anticorpi nel siero. Siero del paziente in esame privato del complemento (30' a 56°C). Siero inattivato cimentato con antigene noto, in presenza di complemento fresco di cavia. Si aggiunge un sistema rivelatore (globuli rossi di montone + anticorpi anti-globuli rossi di montone). Se il siero del paziente è positivo (cioè contiene anticorpi contro l'antigene in esame) i globuli rossi di montone rimangono integri, in quanto il complemento si sarà legato al primo immunocomplesso. Se il siero del paziente è negativo (cioè non contiene anticorpi contro l'antigene in esame) i globuli rossi di montone vengono lisati, in quanto il complemento si legherà all'immunocomplesso globuli rossi-anticorpi anti globuli rossi. La reazione si evidenzia con liberazione di Hb. Il **saggio di ipersensibilità cutanea all'istoplasmina** ha scarso valore diagnostico, perché non discrimina tra infezione pregressa, recente ed in atto. E' però un ottimo metodo di indagine epidemiologica. Una reazione positiva è significativa quando, prima della comparsa della sintomatologia, si era avuta reazione negativa. Una reazione negativa esclude la malattia, ad eccezione del paziente immunocompromesso, in cui la negativizzazione in corso di malattia disseminata depone per una prognosi infausta.

- **Blastomicosi**

Nota anche come malattia di Chicago è limitata al continente Nord Americano ed in forma endemica alle valli dell'Ohio e del Mississippi. L'agente eziologico è *Blastomyces dermatitidis*, un fungo dimorfo. A 25-28°C cresce a forma di micelio con classica colonia a muffa di colore biancastro con crescita lenta. In vivo e a 37°C ha forma di lievito con parete spessa. La blastomicosi è una malattia cronica granulomatosa. Il polmone è la via di accesso dell'infezione. I conidi o frammenti di ifa vengono inalati, fagocitati dai macrofagi polmonari, dove si convertono in lievito e dove sono in grado di replicarsi. La localizzazione primaria avviene a livello polmonare con quadro di polmonite autolimitante o di forma polmonare cronica. E' possibile una forma cutanea primaria ed anche una forma disseminata. Non è identificata la sorgente di infezione. L'habitat potrebbe essere rappresentato dal terreno in presenza di detriti organici e di legno marcito. *Blastomyces dermatitidis* possiede nella parete un carboidrato polimerico: α -1,3 glucano che sembra essere in grado di mascherare altri componenti della parete, tra cui l'antigene WI-1, che sembra avere la funzione di adesina e come tale potrebbe legare il micete ai macrofagi. Cresce a 25°C in Agar destrosio di Sabouraud lentamente (1-3 settimane) e anche fino ad 8 settimane. Le colonie sono cotonose di colore variabile dal bianco

al beige. Il verso può essere di colore chiaro o bruno. A 37°C la crescita è moderatamente lenta. Le colonie sono cremose con superficie granulare o verrucosa di colore bianco o beige. A 25°C le ife ialine settate con conidiofori di varia lunghezza che originano ad angolo retto da ife vegetative. Conidi ialini unicellulari da globosi a piriformi. A 37°C si osserva la presenza di cellule lievitiiformi gemmanti con parete spessa a doppio contorno. Gemmazione a larga base di impianto.



Le sindromi cliniche di infezione da *Blastomyces dermatitidis* sono:

- 1) Blastomicosi polmonare
- 2) Blastomicosi secondaria a rapida disseminazione
- 3) Blastomicosi disseminata

La Blastomicosi **polmonare** presenta una lieve patologia respiratoria, con tosse, febbre e calo ponderale (sintomatologia simile alla tubercolosi). L'evoluzione può essere benigna e l'infezione può risolversi spontaneamente, oppure attraverso i macrofagi *Blastomyces dermatitidis* può diffondere al tessuto cutaneo, alle ossa o ad altri organi, dove rimane allo stato di latenza.

I miceti allo stato di latenza, conseguenza della blastomicosi polmonare, che possono riattivarsi e dare origine a **Blastomicosi polmonare secondaria a rapida disseminazione**. La sintomatologia è caratterizzata da tosse produttiva, presenza di sangue nell'escreato e ipertermia, con possibile interessamento pleurico e rara formazione di ascessi sottocutanei nella regione toracica.

La Blastomicosi disseminata può interessare:

- a) Cute, dove compaiono ascessi sottocutanei o papule dapprima singole e poi confluenti e tendenti ad ulcerarsi, che compaiono soprattutto nelle parti del corpo più esposte (faccia, mani e gambe) e possono interessare anche le mucose (laringe, lingua, gola ed esofago).
- b) Ossa lunghe e vertebre, con lesioni di tipo osteolitico od artritico.
- c) SNC, con varia sintomatologia.

d) Apparato uro-genitale, con possibile interessamento, in gravidanza, del feto.

• Coccidioidomicosi

Detta anche malattia del "Nuovo Mondo", ha diffusione endemica in America, soprattutto nelle zone aride dove parassitizza alcuni roditori. Non è presente in Europa.

L'agente eziologico è *Coccidioides immitis*, un fungo dimorfo che causa questa patologia infettiva altamente contagiosa. La malattia si contrae mediante inalazione dei conidi. Il micelio è costituito da ife ialine e settate che si trasformano in artroconidi. In vivo è spesso

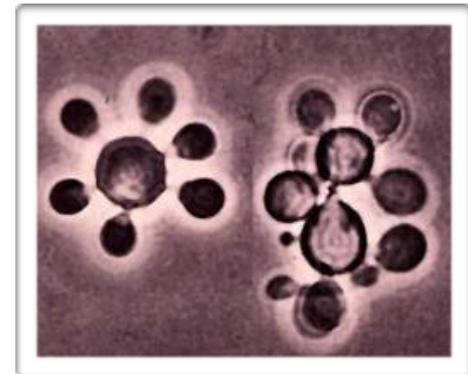
presente uno sporangio o sferula contenente endospore di 2-5 μm di diametro. L'habitat è rappresentato dal terreno, specialmente quello alcalino delle zone aride e desertiche; questo ambiente è caratterizzato da rare piogge, che consentono lo sviluppo della forma miceliale, con abbondante formazione di artroconidi separati tra loro da una cellula vuota, che durante i periodi secchi va a morte consentendo agli artroconidi di disperdersi nell'aria. Causano coccidioidomicosi, e la patologia primaria può manifestarsi in forma asintomatica, in forma acuta benigna polmonare, oppure come grave malattia cronica, spesso mortale. In soggetti predisposti all'infezione può evolvere in forma secondaria sistemica, con interessamento della cute, dei tessuti sottocutanei, articolazioni, linfonodi, meningi e SNC. La sintomatologia è simile a malattia da raffreddamento oppure con sindrome respiratoria grave e lesioni cutanee. La diffusione dell'infezione è ematica. Si formano ascessi sulla cute, sottocute, articolazioni, ossa e organi interni. Sono particolarmente colpiti i malati di AIDS. L'infezione **primaria asintomatica** interessa quasi esclusivamente i polmoni; presenta evoluzione spontanea o sintomatologia simil-influenzale, causa positività al saggio di ipersensibilità ritardata con coccidioidina. L'**infezione primaria acuta benigna polmonare e cronica** dipende dalla quantità di conidi inalati e dallo stato immunitario dell'ospite. La sintomatologia consiste in innalzamento della temperatura fino a 40°C, sudorazione notturna, dolore, tosse, anoressia, mialgia, artralgia e manifestazioni di tipo allergico (eritema). L'**infezione cutanea primaria** è rarissima, ed è dovuta ad impianto traumatico. L'**infezione secondaria sistemica** può interessare polmone, cute, tessuti sottocutanei, articolazioni, apparato scheletrico (in particolare vertebre, costole ed ossa lunghe), linfonodi e milza, meningi e SNC.



L'infezione **polmonare secondaria** comporta formazioni nodulari o cavarie a carico del parenchima con eventuale emottisi e superinfezioni batteriche o fungine. Possibile la formazione di masse radiologicamente indistinguibili da formazioni neoplastiche. Nelle forme più gravi è caratterizzata da polmonite e da disseminazione miliare con esito fatale. L'infezione **secondaria cutanea** è molto frequente soprattutto negli individui di pelle scura (neri e filippini). Le lesioni compaiono nelle pieghe naso-labiali, collo, nuca, faccia e si presentano come un ispessimento dell'epidermide che tende ad evolvere in granuloma verrucoso. *Coccidioides immitis* a 25° sono ife ramificate, settate, che producono artroconidi, che vengono liberati per frammentazione del micelio. A 25°C il micete cresce abbastanza lentamente (10-12gg). A 37-40°C e a livello tissutale sono presenti sferule rotondeggianti contenenti endospore. Per l'elevata infettività i campioni devono essere manipolati sotto cappe di sicurezza. La crescita è inibita dalla cocloeximide.

• Paracoccidioidomicosi

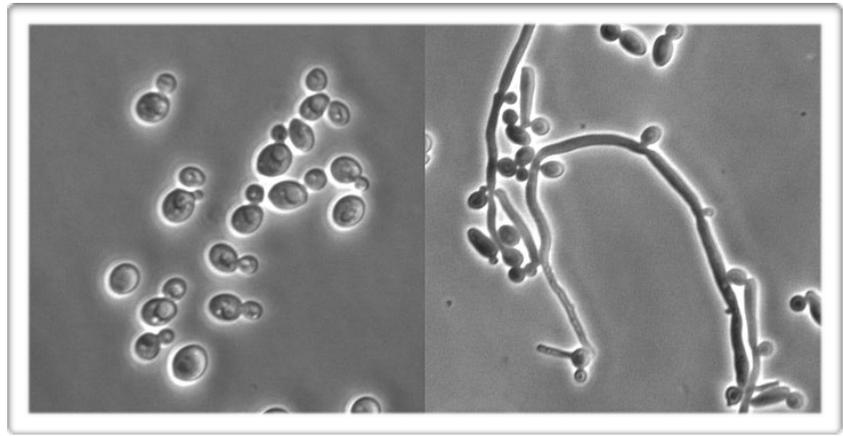
Nota anche come Blastomicosi Sudamericana è diffusa prevalentemente nell'America centrale e meridionale (soprattutto Brasile, Venezuela e Colombia). L'agente eziologico è *Paracoccidioides brasiliensis*, un fungo dimorfo, che penetra per via inalatoria e si diffonde per via ematica, causando una malattia granulomatosa. A 25°C in Agar destrosio di Sabourad forma ife ialine, settate, ramificate con clamidoconidi terminali o intercalari e artroconidi. A 25°C cresce molto lentamente (21-28gg). In vivo e in coltura a 37°C forma cellule di grandi dimensioni (10-60 µm di diametro), a parete spessa e con gemmazioni multiple che rimangono adese alla cellula madre con caratteristica forma "a timone". Sono riscontrabili 4 forme di infezione causate da questo micete: un'infezione polmonare primaria asintomatica o ad evoluzione benigna, polmonare cronica, muco-cutanea e disseminata. L'**infezione polmonare primaria** può essere asintomatica o ad evoluzione benigna, con reazione mediata dai macrofagi che ne favoriscono la disseminazione. L'**infezione polmonare cronica** è sintomatica, contraddistinta da insufficienza respiratoria, febbre, dispnea e tosse produttiva con presenza di sangue. L'**infezione muco-cutanea** si manifesta a seguito di un'infezione polmonare primaria con papule o vescicole tendenti all'ulcerazione non dolorose e con aspetto granulomatoso. Le ulcere sono caratterizzate da un bordo sanguinante, che può nei





casi più gravi portare alla distruzione dell'epiglottide e dell'ugola e, perforando il palato duro raggiungere la mucosa nasale. Molte rare lesioni cutanee primarie sono dovute ad innesto traumatico di materiale infetto. Nei pazienti immunocompromessi, può evolvere in **micosi disseminata**, con lesioni granulomatose in vari organi, prevalentemente lesioni ulcerative a carico delle mucose orali, nasali e gengivali con possibile interessamento del viso, e più raramente con lesioni a livello delle mucose intestinali e ano-rettali. E' molto rara e può interessare il fegato, la milza, l'intestino, il surrene, cervello, cuore ed ossa. Nell'età prepuberale la forma diffusa ha spesso esito fatale ed è caratterizzata anche da lesioni cutanee di tipo acneiformi.

Candide



È un micete dimorfo, l'agente eziologico delle micosi più diffuso nell'uomo, è un commensale di membrane mucose del tratto digestivo, della cute, della mucosa

orale e forse della mucosa vaginale. Si sviluppa sotto forma lievitiforme sulla superficie di terreno ricco e sotto forma miceliale negli strati più profondi del terreno; gli elementi lieviti formano pseudoife. Contrariamente a tutti gli altri funghi dimorfi, *Candida albicans* cresce in vivo sotto forma di ifa. Le altre specie patogene di *Candida* hanno un'elevata tendenza in vivo a formare pseudoife. L'infezione primaria viene contratta al momento del passaggio attraverso il canale del parto.

È un commensale, vive in equilibrio con altri microrganismi (soprattutto batteri). Fattori fisiologici (età, gravidanza), patologici (lacerazioni della cute, traumi cutanei, ustioni, cateterismi, alimentazione parenterale, trapianti d'organo, neoplasie, diabete, trattamento con cortisone o chemioterapici) possono alterare tale rapporto e determinare l'insorgenza di candidosi. Dati sperimentali confermano tale ipotesi: topi trattati con cortisone risultano insolitamente suscettibili a infezioni mortali da *C. albicans*.

In base alla morfologia delle colonie, al tipo di fermentazione degli zuccheri e alle reazioni sierologiche, sono state identificate 6 specie di *Candida* in grado di dare malattia sistemica nell'uomo. Queste specie sono *albicans*, *tropicalis*, *krusei*, *parakrusei*, *parapsilosis* e *glabrata* (*Torulopsis*). Sono state riscontrate recentemente delle specie di *Candida* responsabili di micosi nell'uomo, come *kefyr*, *guilliermondii*, *lusitaniae*, *dublinsiensis* e *rugosa*; queste sono frequentemente responsabili di infezioni nosocomiali e presentano resistenza innata o acquisita agli agenti antifungini convenzionali. I pazienti a più alto rischio di contrarre candidosi sistemica sono i leucemici, i neutropenici, i pazienti sottoposti a trattamenti chirurgici del tratto GI, i nati prematuri e gli anziani. *C. albicans* e *C. parapsilosis* sono le specie che più frequentemente causano infezioni sistemiche nei neonati e nei bambini. *C. glabrata* è la specie che più frequentemente causa infezioni sistemiche nell'adulto. *C. parapsilosis* è la specie più frequentemente isolata dalle mani degli operatori sanitari e causa fungemia correlata all'uso di cateteri.

C. albicans su terreno Agar destrosio di Sabouraud presenta crescita rapida (2-3gg) formando colonie bianco-crema tendenti all'avorio.

In particolari condizioni colturali, sono possibili fenomeni di **instabilità fenotipica** (switching fenotipico), che consistono nella possibilità che colonie

possano andare incontro a variazioni morfologiche. Lo **switching** non comporta solo modificazioni fenotipiche delle colonie, ma anche differenze nella formazione di gemme e ife, nell'espressione delle glicoproteine della parete cellulare, nella secrezione di enzimi proteolitici e nella sensibilità/resistenza agli antimicotici. Lo switching contribuisce alla virulenza di *Candida* spp. Le varianti fenotipiche possono essere ad anello, assieme ad ife, a stella e miste. L'aggiunta di soluzioni cromogeniche (sali di tetrazolio rossi o blu) o poli-cromogeniche (sali di tetrazolio rossi e blu) a particolari substrati colturali può consentire una particolare caratterizzazione morfologico-tintoriale e strutturale a livello di specie e sottospecie. I campioni vengono piastrati su mezzi selettivi cromogenici come **CHROMagar**, che consentono l'individuazione di specie miste di *Candida* all'interno del campione e la rapida identificazione di *C. albicans* in verde, *C. tropicalis* in blu e *C. krusei* in rosa pallido. Le colonie lisce rosa o color malva appartengono ad altre specie di lieviti. Su questo terreno possono essere identificate sono le tre nominate; le altre specie presentano un colore variabile.



Candida tropicalis è uno dei principali agenti di candidosi disseminata in pazienti sottoposti a trattamenti prolungati con corticosteroidi, antibiotici o citotossici, immunocompromessi, tossicodipendenti e diabetici. Può far parte della normale flora muco-cutanea, ed è possibile l'isolamento da campioni fecali umani e animali.

Candida krusei causa spesso candidosi sistemica e diarree infantili; può colonizzare il tratto GI, respiratorio e urinario in pazienti granulocitopenici; è possibile l'isolamento da campioni fecali di uccelli ed altri animali.

Candida parapsilosis è responsabile di infezioni opportunistiche sia superficiali che sistemiche, a carico di cute, unghie, cuore (endocardite) e occhio (oftalmite).

Candida glabrata può essere isolata dalla cute, dalla mucosa del cavo orale, dall'apparato respiratorio, dal tubo digerente e dall'apparato GI. Può causare

infezioni opportunistiche sia superficiali che sistemiche nel paziente immunocompromesso.

La **candidosi muco-cutanea** è la più frequente manifestazione clinica di micosi causata dal genere *Candida*. Per candidosi muco-cutanea si intende l'invasione primaria dei tessuti dall'esterno, non comprendendo le disseminazioni cutanee delle micosi profonde. Si manifesta con lesioni che variano da papule eritematose alla porpora, mentre forme nodulari e follicolari possono essere osservate nei tossicodipendenti. La candidosi muco-cutanea congenita può presentarsi nei neonati immaturi, nati da madri portatrici di lieviti in vagina al momento del parto. Le micosi muco-cutanee causate da *Candida* sono: candidosi intertriginosa, dermatite da pannolino, candidosi ungueale, candidosi del cavo orale, candidosi esofagea, stomatite da dentiera e candidosi vulvo-vaginale.

• **Candidosi Intertriginosa**

Infezione a carico di zone cutanee continuamente bagnate e macerate. Si manifesta soprattutto a livello del perineo, nelle pliche mammarie e sulle mani di soggetti sottoposti a prolungate immersioni nell'acqua (malattia professionale).



• **Dermatite da pannolino**

Frequente nel neonato a causa di contaminazione fecale. E' una dermatite da contatto mediata da molecole tossiche prodotte dal lievito, che penetrano oltre lo strato corneo dell'epitelio, mentre nei tessuti sottocutanei possono formarsi pustole con infiltrati di polimorfonucleati. Si presenta con uno stato pruriginoso e successiva produzione di pustole eritematose e macule confluenti. (terza immagine da sx).

- **Candidosi ungueale**

È per lo più una malattia professionale (casalinghe, lavapiatti e itticultori). Caratteristica è la lesione ungueale riscontrabile nei bambini avvezzi a succhiarsi il dito. Va distinta dalle onicomicosi da dermatofiti. Le unghie infette sono caratterizzate da screpolatura, lisi, pigmentazione nerastra e rilievo dei margini, spesso dolenti.



- **Candidosi del cavo orale**

Il mugghetto o candidosi pseudomembranosa acuta è una malattia tipica degli individui immunodepressi caratterizzati da sistemi immunitari incompleti (neonati) o senescenti (anziani) o compromessi (malati terminali). La micosi è caratterizzata da placche biancastre della mucosa orale e della lingua confluenti talvolta in pseudomembrane che, rimosse, possono causare sanguinamento. Le placche sono costituite da materiale necrotico ed epitelio desquamato, parassitato da cellule lievitiiformi e da elementi filamentosi che invadono massivamente lo strato corneo, ma non oltrepassano quello spinoso. La risposta infiammatoria, mediata da infiltrazione di leucociti polimorfonucleati, può essere rilevante. La micosi non è generalmente dolorosa anche se l'erosione può provocare vere e proprie ulcerazioni. Il succhiotto incrementa l'insorgenza di candidosi orali nei bambini, non per infezione diretta, ma per occlusione della mucosa buccale. Il mugghetto può talvolta degenerare in lesioni delle mucose adiacenti (tratto respiratorio superiore ed esofago) soprattutto nei pazienti affetti da AIDS. La candidosi esofagea si presenta generalmente come dolore retrosternale. Molto frequente nei pazienti affetti da AIDS, può evolvere in ascessi paraesofagei, perforazione esofagea, fistolizzazione aortio-esofagea ed emorragie GI.



- **Stomatite da dentiera**

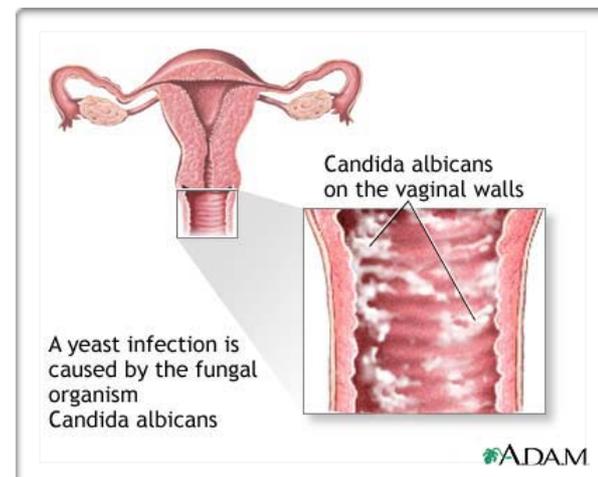
Riscontrata solo in tempi recenti interessa il palato superiore di circa il 50% dei portatori di protesi dentaria, soprattutto donne. L'infiammazione è la risposta ad una massiva crescita di lieviti che aderiscono al materiale plastico della protesi. Vi è correlazione diretta tra attività proteolitica dei ceppi lievitiforimi e gravità dell'infezione, che sembra essere anche riferibile a piccoli traumi prodotti meccanicamente dalla dentiera. Determina iperemia puntiforme associata ad iperplasia epiteliale e lesioni nodulari e/o granulari.

- **Candidosi vulvo-vaginale**

Si sviluppa prevalentemente durante la gravidanza e nei pazienti affetti da diabete. I sintomi sono prurito (soprattutto durante la minzione, i rapporti sessuali e gli esami ginecologici e prevalentemente nel periodo premestruale) e perdite dense, biancastre e cremose. Poco frequenti le infezioni nell'uomo, dove l'infezione viene contratta prevalentemente per via sessuale (indispensabile la sterilizzazione del partner). Aumentata l'incidenza negli ultimi anni in relazione all'uso di anticoncezionali orali e di antibiotici. I lieviti diffondono in vagina a partire dal tratto GI. La trasmissione per via sessuale è possibile ma non prevalente (infatti in partners sessuali vengono spesso isolati biotipi diversi di ceppi della stessa specie). Molto controversa è la questione se *C. albicans* possa essere considerata normale commensale della cavità vaginale oppure patogeno. Nei processi patologici le cellule lievitiforimi invadono i tessuti della mucosa vaginale ma non oltrepassano lo strato basale, spesso anche senza causare risposta infiammatoria. Di particolare rilievo diagnostico è il ritrovamento dai materiali patologici di cellule lievitiforimi rivestite da IgA secretorie, con funzione di inibizione dell'adesività dei lieviti alle cellule epiteliali della mucosa.

- Meccanismi di difesa aspecifici e specifici

I meccanismi di difesa specifici dell'immunità cellulo-mediata sono più efficaci di quelli dell'immunità umorale, anche se una parziale protezione può essere trasferita mediante il siero. Si suppone che le cellule di lievito del genere *Candida*, quando



vengono fagocitate, rilascino mannani parietali negli interstizi cellulari dei tessuti e nell'essudato che, venendo riassorbito a livello vascolare o dei plessi capillari linfatici, arrivano, tramite i casi afferenti, alle stazioni linfoghiandolari con immunostimolazione diretta sui linfociti B e conseguente produzione di anticorpi. I deficit dell'immunità umorale che predispongono all'insorgenza di candidosi sono: ridotta produzione di IgA secretorie (che inibiscono l'adesività alle mucose), ridotta produzione di IgG, IgM e IgA sieriche, responsabili dell'opsonizzazione delle blastocellule, in caso di candidosi profonde. I linfociti T rilasciano, durante il riconoscimento specifico di antigeni di *C. albicans*, linfocine quali TNF, fattori chemiotattici, fattori di inibizione della migrazione fagocitaria e leucocitaria, che attraggono, immobilizzano ed esaltano l'attività dei fagociti nel sito di infezione.

- Diagnosi di candidosi Muco-Cutanea

Viene fatta su materiale patologico prelevato dalla cute (frammenti di cute, cellule di desquamazione, frammenti di unghie, materiale raccolto mediante tampone) osservato a fresco o dopo colorazione. La diagnosi microscopica diretta viene eseguita su preparati protratti con KOH al 10% al calore, senza colorazione. Vengono evidenziate cellule lievitiiformi ovali o rotondeggianti del diametro di 3-5 μm , spesso associate a pseudo-micelio ialino. La coltura si effettua su terreno Agar destrosio di Sabouraud eventualmente addizionato di antibiotici. La maggior parte delle specie di *Candida* cresce bene sia a 25 che a 37°C. Le colonie più giovani hanno aspetto liscio e consistenza cremosa, mentre quelle più vecchie sono più secche, raggrinzite e con margini sfrangiati per la presenza di pseudo-miceli. L'identificazione di specie del genere *Candida* si basa sulla determinazione delle caratteristiche biochimiche. Identificazione rapida di *C. albicans* può essere effettuata mediante esame microscopico a fresco valutando la capacità di blastocellule (lieviti) sospese in un siero animale a 37°C di produrre un tubo germinativo nel tempo di 2-3 ore. Recentemente sono stati perfezionati metodi rapidi di identificazione delle specie del genere *Candida* di interesse clinico più frequentemente riscontrabili che prevedono l'utilizzazione di antisieri monospecifici agglutinati.

- Terapia delle candidosi muco-cutanee

Derivati polienici (Amphotericina B e nystatina) per via sistemica. Derivati azolici (econazolo, miconazolo) per via topica. Ketoconazolo per os raggiunge buone concentrazioni nello strato corneo e nelle unghie. Nystatina e miconazolo viene impiegata nel trattamento delle micosi vulvo-vaginali.

- Patogenesi delle candidosi

Nelle micosi endogene l'agente eziologico è un micete commensale delle prime vie aeree, della cute o delle mucose. Il passaggio da una candidosi muco-cutanea ad una infezione disseminata contempla:

Aderenza delle blastocellule alla mucosa

Proliferazione e produzione del tubo germinativo

Produzione di acidi carbossilici a catena corta (acido piruvico, acido acetico) quali sottoprodotti del metabolismo degli zuccheri

Irritazione della mucosa dovuta all'acidificazione dell'ambiente

Attivazione delle protesi del micete attive sulle IgA secretorie, che inibiscono l'adesività del micete mediante il rivestimento della mucosa

Perforazione della membrana basale dell'epitelio (favorita dalla reazione infiammatoria tissutale)

Adesione ai coaguli di fibrina e alle cellule endoteliali

Disseminazione sistemica mediante il circolo ematico e linfatico

- Candidosi **profonde**

In soggetti immunocompromessi vari miceti del genere *Candida* sono capaci di provocare invasione sistemica. Fattori predisponenti: neonato, gravidanza, macerazione della cute, traumi, ustioni, alimentazione parenterale. Cause predisponenti generali sono trapianti d'organo, neoplasie, diabete, corticosteroidi, farmaci immuno-soppressori, antibiotici ad ampio spettro.

C.albicans è la più virulenta delle specie patogene di *Candida* e quella più frequentemente associata con episodi d'invasione sistemica. Si distingue da tutte le altre specie per la capacità di dare origine in vivo a forme miceliali, che derivano dalla germinazione dei blastoconidi. Nell'ospite immunocompromesso le varie specie di *Candida* possono colpire qualsiasi organo o apparato, dando necrosi tissutale con vari gradi di infiltrazione neutrofila e formazione di microascessi, specialmente nel rene, cervello, cuore e polmone. *C.albicans* e *C.tropicalis* colpiscono prevalentemente il rene. *C.parapsilosis* sembra prediligere il tessuto cardiaco e provoca endocardite. La

candidosi può manifestarsi come malattia sistemica acuta, nel qual caso c'è quasi sempre **ENDOFTALMITE** (massa bianca di cellule di *Candida* osservabili all'esame del fondo oculare). Candidosi profonde si intendono micosi causate da *Candida* capaci di dare disseminazione sistemica in individui affetti da varie patologie (neoplasie, diabete), pazienti in cui la chemioterapia o la radioterapia hanno indotto danneggiamento delle barriere mucose dell'oro-faringe o del tratto GI, pazienti trattati con antibiotici o immunosoppressori e pazienti contaminati da cateteri endovenosi o da siringhe. Il principale agente eziologico di candidosi profonda è *C.albicans*, seguito nell'ordine da *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis* e *C.krusei*.

- Candidosi del **tratto respiratorio**

Sono le più frequenti e le più complesse da diagnosticare (*C.albicans* è normale commensale delle vie respiratorie). Il polmone può rappresentare sia la sede di infezione primaria che il bersaglio di una micosi disseminata.

- Candidosi **renale**

Il rene rappresenta l'organo bersaglio preferenziale delle micosi disseminate. La diagnosi di cistite e di nefrite può risultare complessa in quanto l'urinocoltura non fornisce dati attendibili se il prelievo viene effettuato a livello della pelvi renale (possibile contaminazione delle basse vie urinarie).

- **Endocardite**

E' relativamente rara ma clinicamente rilevante (70% di mortalità) e di difficile diagnosi e terapia. Aumentata incidenza a seguito di interventi cardiocirurgici e cateterismi cardiaci. Modelli sperimentali animali hanno dimostrato che le cellule di *C.albicans* in circolo tendono ad aderire al tessuto cardiaco necrotizzato ricco di fibronectina (a seguito di un intervento traumatico dovuto al cateterismo) e al materiale plastico delle protesi cardiache.

- **Miocardite e Pericardite**

Non sono generalmente mai infezioni primarie ma conseguenti a disseminazione sistemica. Flebiti e tromboflebiti si sono riscontrate in relazione al cateterismo della safena o della vena cava dove la proliferazione di *Candida* è la responsabile della formazione di trombi.

- Candidosi oculari

- **Endoftalmite** può comparire come infezione primaria a seguito di abrasioni della cornea dovute ad interventi oculari e all'uso di lenti a contatto, oppure come conseguenza di una disseminazione sistemica, soprattutto in tossicodipendenti ed in pazienti alimentati per via parenterale.
- **Cheratiti e congiuntiviti** sono abbastanza rare per l'effetto antimicrobico esplicito dalle secrezioni congiuntivali ma possibili nei pazienti portatori di lenti a contatto e negli utilizzatori di corticosteroidi quali antinfiammatori.

- Meningiti ed Encefaliti

Sono le principali manifestazioni a carico del tessuto nervoso. La sintomatologia è rappresentata da emicrania, rigidità nucale, letargia, disfunzioni cerebrali, paralisi e vomito. L'infezione è spesso fatale.

- Artriti ed Osteomieliti

Patologie in netto aumento, possono essere infezioni esogene per innesto traumatico del micete o espressione di infezione disseminata, soprattutto nei neonati. Le sedi più frequenti di infezione sono sterno, costole e ginocchia (frequenti sedi di interventi chirurgici)

- Diagnosi di candidosi sistemica

La diagnosi non può essere fatta sul solo quadro clinico e patologico, ma è necessaria la diagnosi microbiologica. Isolamento di *Candida* dal sangue con emocoltura. Rilevamento di antigene mannanico (parietale) circolante di *Candida* o particolari antigeni citoplasmatici (enolasi=proteina di 48 kDa) tramite reazioni immunoenzimatiche (ELISA) o di immuno (Western) Blotting, agglutinazione di particelle di latex ricoperte da anticorpi anti-*Candida*.

- Terapie delle candidosi sistemiche

Amphotericina B e 5-fluorocitosina eventualmente associate, costituiscono il trattamento terapeutico di scelta delle candidosi profonde. I ceppi isolati in corso di terapia dovrebbero essere sistematicamente indagati per la determinazione della sensibilità in vitro agli antifungini (resistenza). Nelle endocarditi il trattamento antifungino sistemico deve essere associato ad intervento chirurgico in quanto la proliferazione cellulare del micete può impedire la diffusione del farmaco.

Aspergilli

Tollerano bene le elevate temperature (oltre i 50°C) e sono quindi presenti negli ambienti con attiva decomposizione, in cui si ha riscaldamento per fermentazioni batteriche. Spesso l'infezione viene riscontrata solamente a livello autoptico. L'aspergillosi viene sempre contratta da sorgenti esogene.



- Aspergillosi

E' causata nel 90% dei casi da *A.fumigatus*, da *A.flavus*, *A.niger*, *A.nidulans* nell'8% dei casi e da *A.terreus*, *A.ochraceus* e *A.clavatus* nel 2%. E' un parassita di uccelli, in cui induce infezioni polmonari e mortali. Nelle pecore e nei bovini può causare aborto.



- Meccanismi di azione patogena

I conidi aspergilliani inalati, vengono fagocitati dai macrofagi alveolari e dai neutrofili, che generalmente sono in grado di distruggerli, anche se alcuni possono sfuggire al killing, soprattutto se l'inalazione è massiva. Il legame avviene tra la chitina, presente sulla parete fungina, e una lectina, presente sulla membrana dei macrofagi, con funzione di recettore. Gli aspergilli possiedono uno spiccato tropismo per il sistema vascolare attraverso il quale migrano al SNC (meningiomi) al cuore (infarto del miocardio) ai reni ed al fegato.

- Sindromi cliniche da infezione da aspergilli

Possono manifestarsi in varie forme: invasiva primaria, secondaria, non invasiva secondaria, broncopolmonare primaria allergica, otomicosi od otiti esterne, naso-orbitali e cutanee.

La forma invasiva primaria può manifestarsi anche in soggetti sani sottoposti a prolungata e massiccia esposizione ai conidi aspergillari. Dissemina in vari distretti e può avere esito fatale.

La forma invasiva secondaria si manifesta in pazienti immunocompromessi, evolvendo in disseminazione cerebrale e renale. Entrambe le forme invasive si manifestano con sintomi di broncopolmonite o come masse singole ad aspetto simil-tumorale con febbre, tosse e leucocitosi. TAC e RMN possono risolvere il dubbio diagnostico.

L'aspergillosi invasiva è la forma più frequente di aspergillosi. Si sviluppa soprattutto in pazienti affetti da leucocemia (5-25%), pazienti riceventi trapianto allogenico di midollo (10%), riceventi trapianto d'organo o affetti da AIDS. E' una forma rara nel paziente immunocompetente. Sono state descritte 4 forme cliniche di aspergillosi invasiva: polmonare (la più diffusa), tracheo-bronchiale, rino-sinusale e disseminata.

La forma non invasiva secondaria si instaura in una cavità polmonare preesistente quale la cavità ascessuale o caverna tubercolare formando aspergilloma. Agente eziologico sono *A.fumigatus* ed *A.niger*. Sintomi sono rappresentati da tosse ed emottisi (che va dalla striatura ematica dell'espettorato a vere emorragie con esito fatale).

L'aspergillosi broncopolmonare primaria allergica si manifesta in soggetti precedentemente sensibilizzati, che vengano a contatto con i conidi aspergillari. Il danno tissutale è riferibile alla reazione immunitaria dell'ospite. I pazienti producono IgE nei confronti degli allergeni e in seguito a stimoli successivi il complesso antigene-anticorpo causa l'attivazione dei mastociti con rilascio di istamina e conseguente broncospasmo e formazione di muco nei bronchioli. Risulta spesso associata a fibrosi cistica.

Otomicosi od otiti esterne sono causate da *A.niger*, di frequentissimo riscontro clinico. Sintomi sono prurito, dolore, edema ed eritema.

Forme naso-orbitali sono dovute alla formazione di aspergillomi nelle cavità nasali; sono rare e richiedono rimozione chirurgica. Simulano nella sintomatologia la sinusite batterica.

Le forme cutanee possono essere sia primarie che secondarie: le prime possono simulare dermatomicosi e si manifestano soprattutto in ustionati e nelle piaghe da decubito o nei paraplegici; le seconde sono la conseguenza di una forma invasiva.

- Terapia

L'aspergillosi, nella forma invasiva è una malattia molto grave, spesso con esito fatale. **Amphotericina B** associata a 5-fluorocitosina per le forme invasive. **Nystatina** per uso topico nelle forme di otomicosi.

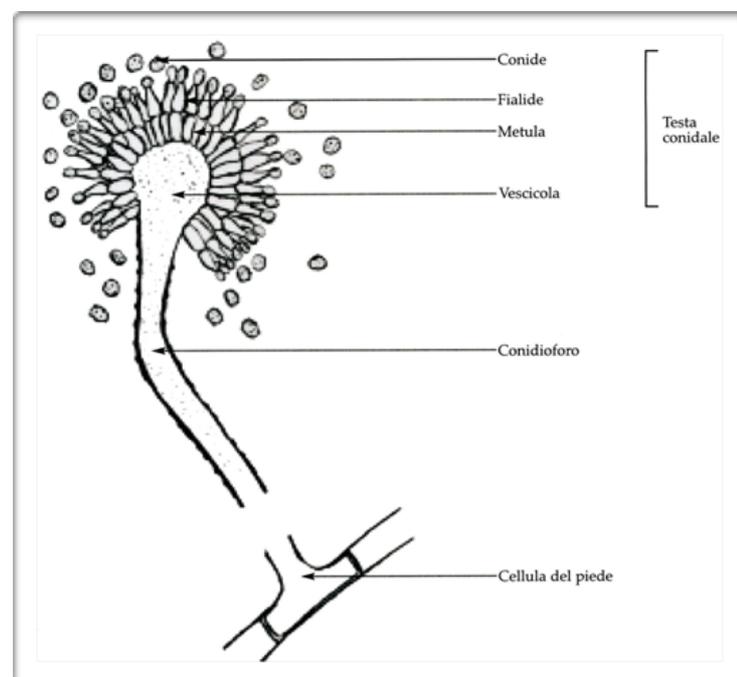
- Diagnosi

Se si ha sospetto di aspergillosi invasiva è indispensabile una pronta indagine radiologica dei polmoni, dei seni o del cervello. Endoscopia nasale o broncoscopia è indispensabile nei pazienti con sospetta rinosinusite o affezione polmonare aspergillare. Lavaggio bronco-alveolare o aspirati endotracheali vengono utilizzati sia per l'osservazione microscopica che per l'esame colturale. La diagnosi istologica viene effettuata mediante colorazione ematossilina-eosina, Gomori e Gridley. L'esame citologico rivela la presenza di cristalli di ossalato di calcio indicativi dell'infezione da *Aspergillus*. L'esame colturale è indispensabile per l'identificazione di specie (Agar Sabouraud per la crescita del genere *Aspergillus*, Agar-malato per la differenziazione morfologica delle colonie).

- Caratteristiche microscopiche di *Aspergillus*

Ife sottili, settate con ramificazione dicotomica, a parete poco spessa. Il conidioforo è una ramificazione dell'ifa che origina da una cellula del piede, segmento cellulare del micelio, che termina con un apice dilatato detto vescicola. La vescicola è generalmente clavata ed il suo lume continua con quello del conidioforo, essendo rara la presenza di un setto. La vescicola è ricoperta totalmente o parzialmente da metule, strutture sterili che supportano le fialidi. Vescicole, metule,

fialidi e conidi vanno a costituire la testa conidiale. Alcune specie possono produrre cellule di Hülle, cellule a parete molto spessa e liscia, disposte singolarmente o in corte catene. Alcune specie possono produrre sclerozi, ammassi globosi e compatti di ife.



Aspergillus fumigatus è un micete ubiquitario, principale responsabile di aspergillosi invasiva e non invasiva; è responsabile anche di aspergillosi nel pollame.

Aspergillus flavus è un micete ubiquitario, ed è la seconda specie per frequenza di isolamento in infezioni umane. Causa aspergillosi invasiva nell'ospite immunocompromesso ed è responsabile di micosi a carico dei seni paranasali.

Aspergillus niger è un micete ubiquitario riscontrabile più frequentemente nelle regioni calde. Viene spesso isolato in laboratorio come contaminante. È la terza causa più frequente di aspergillosi polmonare. Può causare aspergilloma ed è frequente agente di otomicosi.

Aspergillus nidulans ha una distribuzione ubiquitaria, frequentemente contaminante e può essere responsabile di aspergillosi umane (otomicosi e onicomicosi) ed animali.

Aspergillus clavatus è un micete a distribuzione ubiquitaria, raramente patogeno per l'uomo e può essere causa di onicomicosi.

Aspergillus ochraceus è un micete ubiquitario raramente patogeno.

Aspergillus terreus è generalmente un micete saprofito, che può occasionalmente risultare patogeno per l'uomo e per gli animali.

- Terapia

La terapia antifungina specifica dell'aspergillosi contempla la somministrazione di **amfotericina B**. *A. terreus* è resistente all'amfotericina B e viene pertanto trattato con **voriconazolo**, più efficace e meno tossico dell'amfotericina B.